serie de biología monografía no. 15

GENETICA DE POBLACIONES HUMANAS

Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico
Departamento de Asuntos Científicos
Secretaría General de la
Organización de los Estados Americanos

VISIT…

GENETICA DE POBLACIONES HUMANAS

por

Francisco Rothhammer
Departamento de Biología Celular y Genética
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

e

Instituto de Ecología y Evolución
Universidad Austral de Chile
Santiago, CHILE

Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico
Departamento de Asuntos Científicos
Secretaría General de la
Organización de los Estados Americanos
Washington, D.C. - 1977

©Copyright 1977 by
The General Secretariat of the
Organization of American States
Washington, D.C.

Derechos Reservados, 1977
Secretaría General de la
Organización de los Estados Americanos
Washington, D.C.

Esta monografía ha sido preparada para su publicación en el Departamento de Asuntos Científicos de la Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos

Editora: Eva V. Chesneau

Asesor Técnico: Prof. Danko Brncic
Departamento de Genética
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Pôrto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

A los lectores

El programa de monografías científicas es una faceta de la vasta labor de la Organización de los Estados Americanos, a cargo del Departamento de Asuntos Científicos de la Secretaría General de dicha Organización, a cuyo financiamiento contribuye en forma importante el Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico.

Concebido por los Jefes de Estado Americanos en su Reunión celebrada en Punta del Este, Uruguay, en 1967, y cristalizado en las deliberaciones y mandatos de la Quinta Reunión del Consejo Interamericano Cultural, llevada a cabo en Maracay, Venezuela, en 1968, el Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico es la expresión de las aspiraciones preconizadas por los Jefes de Estado Americanos en el sentido de poner la ciencia y la tecnología al servicio de los pueblos latinoamericanos.

Demostrando gran visión, dichos dignatarios reconocieron que la ciencia y la tecnología están transformando la estructura económica y social de muchas naciones y que, en esta hora, por ser instrumento indispensable de progreso en América Latina, necesitan un impulso sin precedentes.

El Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico es un complemento de los esfuerzos nacionales de los países latinoamericanos y se orienta hacia la adopción de medidas que permitan el fomento de la investigación, la enseñanza y la difusión de la ciencia y la tecnología; la formación y perfeccionamiento de personal científico; el intercambio de informaciones, y la transferencia y adaptación a los países latinoamericanos del conocimiento y las tecnologías generadas en otras regiones.

En el cumplimiento de estas premisas fundamentales, el programa de monografías representa una contribución directa a la enseñanza de las ciencias en niveles educativos que abarcan importantísimos sectores de la población y, al mismo tiempo, propugna la difusión del saber científico.

La colección de monografías científicas consta de cuatro series, en español y portugués, sobre temas de física, química, biología y matemática. Desde sus comienzos, estas obras se destinaros a profesores y alumnos de ciencias de enseñanza secundaria y de los primeros años de la universitaria; de estos se tiene ya testimonio de su buena acogida.

Esta introducción brinda al Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico de la Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos la ocasión de agradecer al doctor Francisco Rothhammer, autor de esta monografía, y a quienes tengan el interés y buena voluntad de contribuir a su divulgación.

marzo de 1977

ÍNDICE

	Página
A los Lectores	iii
CAPÍTULO PRIMERO. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO SEGUNDO. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	3
Las Contribuciones de Darwin y Mendel	3
Mendelistas y Biometristas	4
La Genética de Poblaciones Emerge como Ciencia Independiente	5
Se Afianza la Nueva Ciencia	5
Hacia Una Síntesis	6
Clasicistas y Balancistas	6
Seleccionistas y Neutralistas	7
CAPÍTULO TERCERO. POBLACIONES MENDELIANAS Y LA LEY DE HARDY-WEINBERG	9
Algunas Definiciones Básicas	9
Sobre Frecuencias Fenotípicas, Genotípicas y Génicas	9
Un Primer Intento de Hacer Predicciones	10
Las Suposiciones Implícitas en el Teorema de Hardy-Weinberg	12
Generalización del Teorema de Hardy-Weinberg	13
La Distribución de Hardy-Weinberg Corresponde a la Hipótesis de Inercia Evolutiva	15
CAPÍTULO CUARTO. MUTACIONES Y SELECCIÓN NATURAL	17
Clasificación de los Factores Evolutivos	17
Evolución por Mutaciones	17
Condiciones para el Establecimiento de Un Equilibrio Entre Mutaciones y Selección Natural	18
La Estimación de Tasas Mutacionales	21
La Estimación de Coeficientes de Selección	22
CAPÍTULO QUINTO. POLIMORFISMOS GENÉTICOS	25
La Definición de Polimorfismo Genético	25
Algunos Mecanismos de Mantención de Polimorfismos Estables	25
Condiciones para la Estabilidad de Un Polimorfismo	27
El Coeficiente de Retorno al Equilibrio	29
Niveles de Variabilidad Polimórfica	30
Polimorfismos Posiblemente Mantenidos por Ventaja Heterocigota	33
Otros Factores que Originan Polimorfismos	34
La Relajación de la Selección Natural	35

CAPÍTULO SEXTO. CONSANGUINIDAD 37

Matrimonios Consanguíneos 37
El Coeficiente de Endogamia 37
El Método de Kudo para Calcular el Coeficiente de Endogamia 40
El Efecto de la Endogamia a Nivel Poblacional 43
El Coeficiente de Endogamia de la Población 44
Cargas Genéticas 44

CAPÍTULO SÉPTIMO. CONSTITUCIÓN GENÉTICA Y MEDIO AMBIENTE 49

Consideraciones Generales 49
El Modelo Clásico de Herencia Poligénica 50
Algunos Métodos para Estimar la Heredabilidad y la Determinación Genética 52
Utilización de Mellizos Monocigóticos y Dicigóticos para Estimar la Determinación Genética 53
Estimación de la Determinación Genética a Partir de Estudios con Hijos Adoptivos 53
La Obtención de Estimadores de la Determinación Genética a Partir de Correlaciones Familiares 53

CAPÍTULO OCTAVO. FACTORES EVOLUTIVOS ESTOCÁSTICOS 57

El Concepto de Deriva Genética 57
Un Pequeño Experimento que Ilustra la Deriva 57
Predicción de los Efectos de la Deriva 58
La Probabilidad de Fijación de Un Gen Mutante 59
Deriva Genética en Poblaciones Subdivididas 60
Modelos de Estructura Poblacional 62
Tamaño de Población Efectivo 63

CAPÍTULO NOVENO. ESTIMACIÓN DE FRECUENCIAS GÉNICAS 65

Estadística y Genética de Poblaciones 65
Propiedades de Un Estimador 66
Estimación de Frecuencias Génicas de *Loci* Dialélicos Codominantes 66
Estimación de Frecuencias Génicas de *Loci* Dialélicos Dominantes 67
Estimación de Frecuencias Génicas de *Loci* Codominantes Ligados al Sexo 67
Estimación de Frecuencias Génicas de *Loci* Dominantes Ligados al Sexo 68
Estimación de Frecuencias Génicas de *Loci* Multialélicos 68

Bibliografía 69

Agradecimientos 74

1

INTRODUCCIÓN

¿A qué se debe que los seres humanos sean individualmente considerados únicos y sin embargo se puedan agrupar en poblaciones distintas? ¿Cómo se originó esta variabilidad? ¿Es estable o cambia con el tiempo? ¿Qué mecanismos la mantienen? ¿Qué consecuencias ha tenido la evolución cultural sobre la evolución biológica humana? Éstas son algunas de la preguntas a las que pretende dar respuesta la genética de poblaciones. M. Kimura y T. Ohta[1] definen la genética de poblaciones como "aquella rama de la genética cuyo objeto es investigar las leyes que gobiernan la estructura genética de poblaciones naturales y mediante ellas clarificar los mecanismos de la evolución".

Si se acepta con Dobzhansky[2] que "evolución es el cambio de la composición genética de las poblaciones" se podría definir en forma más general la genética de poblaciones como la rama de la biología evolutiva que investiga *las leyes de transformación* que rigen el proceso evolutivo. Si bien es cierto que la genética de poblaciones es una subdisciplina importante de la biología evolutiva, no conviene exagerar su alcance. Lewontin[3] destaca que la genética de poblaciones ha contribuido poco al conocimiento de los procesos de especiación y nada al conocimiento de la extinción de las razas y especies. No se puede poner en duda, sin embargo, que la especiación y la extinción son aspectos fundamentales del proceso evolutivo. El progreso de la genética de poblaciones dependerá en gran parte de la claridad con que se especifiquen sus objetivos. Lewontin[3] esquematiza la estructura de la teoría genéticopoblacional como

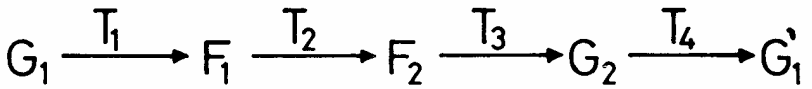

Fig. 1. Esquema de la estructura de la teoría genéticopoblacional.

donde G y F representan descripciones genotípicas y fenotípicas de diferentes estados del sistema evolutivo, y T las leyes de transformación a que se ha aludido con anterioridad. En este esquema G_1 representa la composición genética de una población en un instante determinado. En primer lugar, es necesario conocer un conjunto de leyes epigenéticas, T_1, que proporcionen la distribución de fenotipos correspondientes a G_1 en diferentes ambientes. T_2 indica las leyes de apareamiento, migración y selección natural que regulan las transformaciones del conjunto de fenotipos en el lapso de una generación. Por otra parte, T_3 representa un conjunto imponente de leyes que permiten establecer una relación entre la distribución de fenotipos F_2 y la composición genética subyacente, G_2. Finalmente, las leyes T_4 son las leyes de Mendel y Morgan mediante las cuales se puede en principio predecir la distribución de genotipos G'_1, a partir de los genotipos de la generación anterior,

G_2. Estas últimas son las mejor conocidas. En esta monografía se intentará revisar algunas leyes, T_2 y T_3, utilizando cierto conocimiento previo acerca de las leyes T_4 y haciendo algunas suposiciones con respecto a las leyes T_1.

En general se ha tratado el tema a un nivel intuitivo, evitando en lo posible expresiones matemáticas complejas. Sin embargo, por lo dicho anteriormente con respecto a los objetivos de la genética de poblaciones humanas, se comprenderá que el uso de símbolos matemáticos resulta inevitable. Cabe señalar que las matemáticas, y más concretamente la estadística, son parte del equipo de trabajo del geneticista de poblaciones, tal como el microscopio lo es del biólogo celular. El intentar hacer investigación en el terreno de la genética de poblaciones sin saber manejar esta herramienta con alguna solvencia es imposible porque no se pueden poner a prueba las hipótesis. Salvo que el científico sea un genio (y estos no abundan) no tiene sentido realizar investigación que exige postular hipótesis si posteriormente no pueden ser puestas a prueba. Se debe además puntualizar que cae fuera del área de trabajo del geneticista realizar investigación en matemáticas y estadística, tal como cae fuera del área de trabajo del biólogo celular el especializarse en construir microscopios electrónicos. Para tranquilizar al lector temeroso del simbolismo matemático señalemos que bastan el conocimiento del álgebra elemental y de la estadística básica para comprender los diversos temas aquí tratados. Se aconseja a los lectores interesados en ampliar sus conocimientos en esta última área que revisen la monografía no. 11 de la serie de matemática "Probabilidad e Inferencia Estadística" de Luis A. Santaló.[4]

Por otra parte resulta indiscutible que para estudiar genética de poblaciones es preciso estar familiarizado con la genética general, y poseer algunos conocimientos de genética bioquímica y de genética molecular. Se sugiere por lo tanto al lector que consulte las monografías nos. 1 y 10 de la serie de biología "La Genética y la Revolución en las Ciencias Biológicas" de José Luis Reissig y "Biosíntesis de Proteínas y el Código Genético" de Jorge E. Allende (véase la bibliografía adicional recomendada).

Se ha evitado destacar en forma desmedida las aplicaciones médicas de la genética de poblaciones humanas, como también la discusión detallada de innumerables trabajos que tienen por objetivo demostrar la influencia de procesos evolutivos en el hombre. En este contexto se podría definir la presente monografía como una breve introducción a las bases teóricas de la genética de poblaciones humanas.

Los objetivos considerados para escribirla deben buscarse en la importancia otorgada a esta especialidad en distintos centros académicos y en el deseo de ofrecer una síntesis de estas materias para hacerlas accesibles a un importante grupo de biólogos jóvenes que trabajan con entusiasmo en diversos centros de enseñanza superior en Latinoamérica.

2

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

LAS CONTRIBUCIONES DE DARWIN Y MENDEL

Auguste Comte (1798-1857) en su "Cours de Philosophie Positive" publicado en seis volúmenes (1830-42) pretende establecer que la filosofía está en proceso de ser absorbida por la ciencia. La teología, según Comte, explica la naturaleza basándose en hechos sobrenaturales; la metafísica, la disciplina más avanzada del conocimiento, se preocupa de abstracciones tales como el propósito, la vida y el *a priori*. La tercera y más desarrollada de las disciplinas, el positivismo, implica la observación, la experimentación y el análisis de las consecuencias derivadas de las leyes de los fenómenos. Sostiene además Comte que la ciencia siempre se ha basado en la observación y la experimentación, y por lo tanto, es positivista. La evolución del conocimiento está regida, por consiguiente, por la *Ley de los Tres Estados, el teológico, el metafísico y el positivista*. Nos aventuramos a sugerir, en el caso de aceptarse los postulados Comtianos, que la metodología aplicada para responder a la pregunta ¿cuál es el origen biológico del hombre? que durante milenios ha preocupado a teólogos, filósofos y científicos entró en una fase positivista con la publicación de "On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favored Races in the Struggle for Life", de Charles Darwin (1859). El mérito de esta obra y el de la "The Descent of Man" (1871), que provocaron una de las revoluciones ideológicas más importantes de la historia, radica en que Darwin presentó pruebas en favor del proceso evolutivo y una explicación de cómo éste había ocurrido. En rigor, aplicó al mundo orgánico un conjunto de ideas que ya habían, en parte, sido aplicadas al mundo inorgánico y al estudio de la cultura humana.[5,6] Tanto el concepto de evolución, como la idea de selección natural, o por lo menos la observación de que los recursos naturales imponen un límite al crecimiento de una población y que la subsistencia de los individuos está correlacionada con la eficiencia para utilizar estos recursos[7] no fueron originales. Su contribución más notable es el haber reconocido que la conversión en el tiempo y espacio de la variabilidad hereditaria interindividual en variabilidad interpoblacional es el mecanismo evolutivo fundamental. La conversión, según Darwin, se realiza por selección natural. De acuerdo con Mayr,[8] este énfasis en la variabilidad individual es lo que distingue el pensamiento evolutivo moderno de las doctrinas tipológicas precedentes. Cabe destacar que Darwin no estaba enterado de los trabajos de Gregor Mendel,[9] redescubiertos en 1900 por Hugo de Vries en Holanda, y por Carl Correns, en Alemania. Ambos investigadores, y Erich Tschermak, en Austria, parecen haber llegado a conclusiones similares a las de Mendel antes de tener acceso a los trabajos originales de éste, que probablemente descubrieron al revisar el libro de W. O. Focke "Die Pflanzenmischlinge",[10] donde aparecen citados. Es interesante hacer notar que Mendel, creador de la *Teoría de*

la Herencia Particulada, uno de los fundamentos de la biología actual, parece "inconscientemente" haber aproximado los valores observados a los esperados en sus experimentos de hibridación.[11, 12] Hasta 1900, año del redescubrimiento de las leyes de Mendel, los científicos aceptaban, con algunas modificaciones, la *Hipótesis Pangenética* enunciada por Hipócrates (345 a. de J. C.). Esta hipótesis postula en resumen que los caracteres hereditarios de los padres se mezclan en la descendencia por partes iguales. Cabe mencionar que la Hipótesis Pangenética es difícilmente reconciliable con la *Teoría de la Evolución,* puesto que la variabilidad hereditaria sobre la cual se postula que actúa la selección natural, tendería gradualmente a desaparecer.

MENDELISTAS Y BIOMETRISTAS

En Inglaterra, durante los primeros años del siglo 20 se formó un grupo de científicos interesados en la aplicación de las matemáticas a problemas biológicos. Los *biometristas,* tal es el nombre con que se les designa, estudiaron algunas características cuantitativas humanas, tales como la inteligencia y la estatura, principalmente debido a la fuerte vinculación que aquellas tenían con el movimiento eugenésico. De acuerdo con Francis Galton y sus colegas, W. F. R. Weldon y K. Pearson, que formaban parte del grupo, las leyes de Mendel no explican la transmisión de estas características métricas. Galton enunció con anterioridad su *Ley de Herencia Ancestral* (1897), tras realizar extensos estudios sobre la variación de la estatura de los ingleses. Sus conclusiones indicaban que, en promedio, la estatura de la descendencia se encuentra entre el promedio de la de los padres y el de la población en general, vale decir, se observaba una regresión al promedio de la población. Por otra parte, los científicos *mendelianos* encabezados por William Bateson y Archibald E. Garrod defendían la generalidad de los principios de Mendel. La confrontación entre mendelianos y biometristas, bastante acalorada en algunas ocasiones, duró cerca de 30 años. Importa destacar aquí que los biometristas realizaron un aporte excepcional a la estadística, ciencia que comenzó a desarrollarse durante estos años en forma paralela a la genética de poblaciones. Galton introdujo el concepto de regresión y correlación, y Pearson, entre muchos otros aportes, inventó el chi-cuadrado. En 1902, Bateson, en la "Royal Society" comentando un trabajo publicado en *Lancet,* en noviembre de 1901, por Garrod, sobre las relaciones entre la frecuencia de alcaptonuria y la consanguinidad de los afectados, estableció por primera vez que la manifestación de características hereditarias está influida por la *estructura matrimonial* de la población. Durante el mismo año, G. Udny Yule hizo notar que si los miembros de una población, en la que se supone que *segregan* un par de genes, se cruzan al azar, las proporciones genotípicas parentales se mantienen en la descendencia. Castle[13] parece haber comprendido la importancia de este problema, pero hasta 1908, en forma independiente, el médico alemán Wilhelm Weinberg y el matemático inglés G. H. Hardy, echaron las bases del equilibrio genotípico y génico en ausencia de factores evolutivos. Esta demostración de la llamada *Ley de Hardy-Weinberg* es el teorema central de la genética de poblaciones. En 1909 Weinberg demostró que las correlaciones esperadas entre parientes sobre las características cuantitativas estaban de acuerdo con los postulados de Mendel. Sin embargo su trabajo

permaneció ignorado hasta que Fisher, en 1918, retomó el problema y le dio una expresión matemática más elegante.

LA GENÉTICA DE POBLACIONES EMERGE COMO CIENCIA INDEPENDIENTE

Durante los siguientes diez años (1910-1920) se hicieron importantes esfuerzos para comprender las causas de los cambios en la frecuencia de los genes, en especial de aquellos debidos a los diferentes sistemas de apareamiento. Entre los investigadores que contribuyeron al desenvolvimiento de la genética de poblaciones en este período se hallan Raymond Pearl, Karl Pearson, H. S. Jennings, E. Wentworth, B. L. Remick, R. B. Robbins y H. D. Fish. Jennings,[14, 15] por ejemplo, exploró los resultados teóricos de una serie de sistemas de apareamiento considerando uno o dos pares de características ligadas e independientes. Robbins[16-18] fue uno de los primeros en reconocer que la endogamia trae como consecuencia una disminución de los heterocigotos en una población. También estableció que, en general, cualquier sistema de apareamiento dirigido positivo tiene por resultado una desaparición gradual de los heterocigotos en beneficio de los homocigotos. Igualmente Robbins investigó el comportamiento de las características ligadas a los cromosomas sexuales y demostró que en este caso el equilibrio no se alcanza después de una generación de panmixia, sino de un modo gradual. En estos años aparecieron además los primeros trabajos de Chetverikoff, J. B. S. Haldane y los de Sewall Wright. Culmina este período en 1918 con la publicación del trabajo de R. A. Fisher "On the Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance", que disipa la aparente inconsistencia entre los hallazgos de Mendel y Galton, y establece el vínculo entre las teorías de la herencia y las de la evolución. Fisher tuvo que afrontar serias dificultades para publicar su trabajo debido a que contenía conceptos que discrepaban de la posición de los biometristas y era demasiado matemático para los biólogos. A pesar de la aparición de este trabajo, ahora clásico, la disputa entre biometristas y mendelianos continuó por una decena de años más. Pareciera ser que, en este caso, tal como ocurrió posteriormente entre *clasicistas* y *balancistas,* estaban en juego determinadas posiciones ideológicas en vez de discrepancias sobre la interpretación de datos. Todavía en 1930, Pearson, Director del Galton Laboratory of National Eugenics, de Londres, dudaba de la generalidad de los principios mendelianos.[19]

SE AFIANZA LA NUEVA CIENCIA

La década siguiente (1920-1930) comenzó con la publicación de una serie de brillantes trabajos de Sewall Wright sobre los sistemas de apareamiento y la definición de algunos conceptos, tales como el coeficiente de endogamia y de parentesco y la noción de polimorfismo equilibrado. J. B. S. Haldane publicó una colección de trabajos titulada "A Mathematical Theory of Natural and Artificial Selection", y Wahlund y otros exploraron las consecuencias genéticas de la subdivisión de una población. Felix Bernstein utilizó estimadores de frecuencia génica para demostrar su hipótesis de que el sistema ABO es multialélico.

Fisher estableció su teoría sobre el origen de la dominancia, y H. T. J. Norton publicó sus consideraciones sobre el efecto de las tasas de nacimiento y mortalidad específicas por edad, en relación con la selección en poblaciones diploides.

HACIA UNA SÍNTESIS

A comienzos de la siguiente década (1930-1940), aparecieron tres publicaciones en que se intentó la síntesis de lo aprendido hasta la fecha sobre la teoría evolutiva y simultáneamente de estructurar dicha teoría. La primera de ellas, "The Genetical Theory of Natural Selection" por R. A. Fisher, en 1930, fue seguida por "Evolution in Mendelian Populations" de Sewall Wright y luego por "The Causes of Evolution", en 1937, de J. B. S. Haldane. Estos trabajos tuvieron consecuencias notables en el desarrollo posterior de la genética de poblaciones. Durante estos años aparecieron también otros trabajos de importancia, como los de R. A. Fisher, F. R. Immer y O. Tedin en que se establecieron las bases de la partición de la varianza y el primer intento de calcular la eliminación genética resultante de la selección natural en "The Effect of Variation in Fitness", de J. B. S. Haldane. En este trabajo se sentaron las bases del concepto de carga genética desarrollado más adelante por J. F. Crow, M. Kimura y N. E. Morton.

CLASICISTAS Y BALANCISTAS

Despúes de la segunda guerra mundial, H. J. Müller[20] dio a conocer un trabajo extraordinariamente polémico titulado "Our Load of Mutations", en el que se ocupó de los posibles mecanismos de mantención de la variabilidad genética considerando el aumento de los agentes mutagénicos, especialmente radiaciones ionizantes. Estos años fueron testigos del comienzo de una tenaz disputa entre dos escuelas de geneticistas poblacionales que discrepaban en cuanto al origen y a la mantención de la variabilidad genética en poblaciones naturales. Estas escuelas representan el punto de vista clásico y el del equilibrio respectivamente.[21] Asociados a la primera están los nombres de Müller, Haldane, Crow y discípulos, y a la segunda, los de Timofeef-Ressovsky, Dubinin, Dobzhansky, Wallace, Ford y seguidores. Básicamente, los clasicistas sostenían que la mayor parte de los lugares genéticos son monomórficos, y que la selección natural ejerce el papel de agente purificador, desplazando de las poblaciones a los genes mutantes, que en su mayoría son perjudiciales. Una proporción importante de la variabilidad genética se mantenía debido al interjuego de dos factores evolutivos, las mutaciones y la selección natural. El enfoque clasicista partía de la supuesta existencia de un tipo o norma bien adaptado que estaba representado por el gen silvestre. Por otra parte, los balancistas sostenían que la mayor parte de los lugares genéticos eran polimórficos y que, ocasionalmente, exceptuando el caso de individuos consanguíneos, eran monomórficos. Por supuesto, en este caso no se podía plantear la existencia de un tipo o norma, y la variabilidad genética era esencial a la subsistencia de la especie. El enfrentamiento entre estas escuelas, que en gran parte reflejaba las características psicológicas de sus miembros más prominentes --Müller y Dobzhansky-- tiene una importancia decisiva en el desarrollo de la genética de poblaciones.[3] Según King,[22] Müller creía obstinadamente en la perfección de la especie humana, y

era ridiculizado por creer que toda mujer optaría por ser fertilizada con los espermios de algún hombre genial antes que con los de un marido mediocre. Dobzhansky, por otra parte, aceptaba una especie humana con verrugas, bajo coeficiente intelectual, miopía, obesidad y esquizofrenia, porque la variabilidad para él era beneficiosa. Si alguien era poco afortunado y poseía todas estas taras a la vez, era preciso considerar que los homocigotos debían desaparecer para que los heterocigotos florecieran.

SELECCIONISTAS Y NEUTRALISTAS

Durante los años siguientes aparecen los primeros trabajos de Motoo Kimura, en especial los referentes al efecto de la deriva selectiva sobre la fijación génica y el modelo "de salto de piedra en piedra" de estructura poblacional que debe compararse con los modelos "insular" y "aislamiento por distancia", de S. Wright. Igualmente se define el concepto de carga genética. Con el advenimiento de la técnica electroforética en 1965 comienza la obtención de los primeros estimadores objetivos de la proporción de *loci* genéticos polimórficos en poblaciones de roedores, dípteros y en la especie humana[23-28] y finaliza en principio la disputa entre balancistas y clasicistas en favor de los primeros. Sin embargo, es curioso que los clasicistas se recuperaran rápidamente, y si bien debieron reconocer que una proporción importante de los lugares genéticos son polimórficos, comenzaron a sostener que esta variabilidad es selectivamente neutra y por lo tanto no tiene importancia evolutiva. El enfrentamiento continúa aún ahora entre dos nuevas escuelas de genética de poblaciones, la de los llamados *seleccionistas*, herederos de los balancistas, y la de los *neutralistas* o *neoclasicistas*. La posición neutralista en particular ha sido bien definida en los últimos años por los japoneses M. Kimura, T. Ohta, T. Maruyama y M. Nei, mientras que la posición seleccionista cuenta entre sus defensores a los discípulos de Dobzhansky, en las Américas, entre ellos Carson, Lewontin, Wallace, Brncic y Cordeiro, y a muchos representantes de la escuela naturalista inglesa.

3

POBLACIONES MENDELIANAS Y LA LEY DE HARDY-WEINBERG

ALGUNAS DEFINICIONES BÁSICAS

Conviene iniciar este capítulo con la definición de algunos conceptos básicos. Se entiende por *especie* el conjunto más amplio de individuos que poseen la capacidad potencial de aparearse y tener descendencia fértil. En el sentido biológico más general, una *población* es un conjunto de individuos de la misma especie que coexisten geográfica y temporalmente, y entre los cuales hay relaciones de parentesco. En genética de poblaciones se hará referencia a menudo a un subconjunto de la población, denominado *población mendeliana*, y que se define como un grupo de individuos de una misma población que comparten un *acervo o "caudal" genético* que se transmite de acuerdo con las leyes de Mendel y Morgan de la herencia (véase la figura 2).

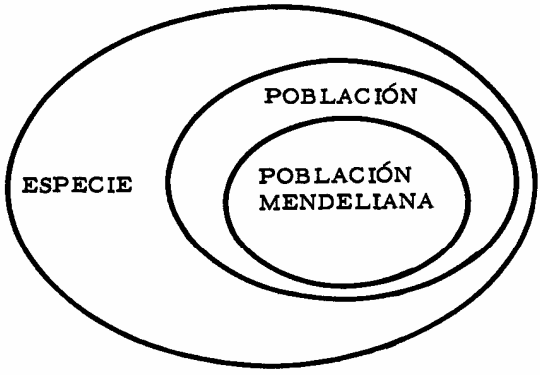

Fig. 2. Diagrama de Venn-Euler que representa las relaciones entre especie, población y población mendeliana.

SOBRE FRECUENCIAS FENOTÍPICAS, GENOTÍPICAS Y GÉNICAS

Las variables mediante las cuales se describen los estados del sistema cuyas leyes de transformación interesa investigar (véase la Introducción) son esencialmente las *frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas*. En lo que sigue se centrará la atención en estos parámetros. Supóngase que se tiene interés en caracterizar genéticamente a una población indígena suramericana y se elige como marcador la enzima eritrocitaria fosfoglucomutasa (PGM) cuyo patrón electroforético en gel de almidón se caracteriza por tener seis fenotipos que reflejan la variación presente en dos lugares genéticos, PGM_1 y PGM_2. Fijemos la atención en el *locus* PGM_1. Después de haber obtenido con todas las dificultades del caso una muestra de 500 indivi-

duos y haber hecho las determinaciones electroforéticas, se observa que 400 individuos corresponden al fenotipo PGM_1^1, 85 individuos al fenotipo PGM_1^{2-1} y 15 individuos al fenotipo PGM_1^2. En el caso de PGM hay una relación inambigua entre fenotipos y genotipos, de modo que los fenotipos PGM_1^1 y PGM_1^2 corresponden a los genotipos homocigotos y el fenotipo PGM_1^{2-1} al genotipo heterocigoto. Las frecuencias relativas de estos genotipos se pueden obtener con facilidad, y son, para PGM_1^{1-1} $400/500 = 0,80$, para PGM_1^{2-1} $85/500 = 0,17$, y para PGM_1^{2-2} $15/500 = 0,03$. El número de genes PGM_1^1 en la muestra se obtiene contando los genes directamente, y es igual a $2\ PGM_1^{1-1} + 1\ PGM_1^{2-1} = 885$ debido a que los individuos homocigotos son portadores de dos genes PGM_1^1, y los heterocigotos, de uno. La frecuencia relativa de genes PGM_1^1, que es un estimador de la frecuencia en la población es $885/(2\,(500)) = 0,885$ y la frecuencia relativa de PGM_1^2 es $1 - 0,885 = 0,115$.

UN PRIMER INTENTO DE HACER PREDICCIONES

Si se está dispuesto a formular una serie de suposiciones simplificadoras que se analizarán más adelante en forma detallada y entre las cuales es preciso considerar que la población indígena es *panmíctica*, es decir, que los matrimonios se realizan en ella estrictamente al azar, se puede intentar predecir cuáles serán las frecuencias fenotípicas de PGM_1 en la generación siguiente a la que corresponde la muestra. Es decir, cuáles serían las frecuencias génicas de la población filial.

Para simplificar la notación y darle a la predicción una validez más general, designemos por A al gen PGM_1^1 y por B al gen PGM_1^2. Además representemos por u, v y w $(u + v + w = 1)$ la frecuencia relativa y respectiva de los genotipos AA, AB y BB. La frecuencia génica de A, que se designará por p, será por lo tanto $2u + v = u + \frac{1}{2}v = p$, y la frecuencia de B, que se representa por q, $w + \frac{1}{2}v = q$, $(p + q = 1)$. Por otra parte, la frecuencia de los posibles tipos de matrimonios entre los portadores de los tres genotipos será:

			Mujeres		
			AA	AB	BB
			u	v	w
Hombres	AA	u	u^2	uv	vw
	AB	v	uv	v^2	vw
	BB	w	uw	vw	w^2

Los distintos tipos de matrimonios (sumando los matrimonios recíprocos) y los genotipos de la progenie serán:

Matrimonio	Frecuencia	Genotipos de la Progenie AA	AB	BB
$AA \times AA$	u^2	1	-	-
$AA \times AB$	$2uv$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	-
$AB \times AB$	v^2	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
$AA \times BB$	$2uw$	-	1	-
$AB \times BB$	$2vw$	-	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
$BB \times BB$	w^2	-	-	1
Total	$(u + v + w)^2$		=	1

Se puede observar que la progenie portadora del genotipo AA se obtendrá de los tres primeros tipos de matrimonios, es decir $AA \times AA$, $AA \times AB$ y $AB \times AB$ con frecuencia u^2, $2uv$ y v^2 respectivamente. La totalidad de la descendencia de $AA \times AA$ será por supuesto AA. No ocurre lo mismo con $AA \times AB$, puesto que sólo $\frac{1}{2}$ de la descendencia será AA, y tampoco con $AB \times AB$, ya que $\frac{1}{4}$ de la descendencia será del genotipo AA. De modo que la frecuencia de progenie AA, después de una generación de panmixia será:

$$u^2 + \tfrac{1}{2}(2uv) + \tfrac{1}{4}v^2 = (u + \tfrac{1}{2}v)^2 = p^2.$$

Análogamente la frecuencia de progenie BB será:

$$w^2 + \tfrac{1}{2}(2vw) + \tfrac{1}{4}v^2 = (w + \tfrac{1}{2}v)^2 = q^2$$

y de progenie AB

$$\tfrac{1}{2}(2uv) + \tfrac{1}{2}v^2 + 2uw + \tfrac{1}{2}(2vw) = uv + \tfrac{1}{2}v^2 + 2uw + vw =$$

$$= 2(u + \tfrac{1}{2}v)(\tfrac{1}{2}v + w) = 2pq.$$

La frecuencia del gen A en la progenie, digamos p', será:

$$p' = p^2 + \tfrac{1}{2}(2pq) = p(p + q)$$
$$p' = p$$

igual a la frecuencia del gen A en la generación parental. Por otra parte

$$q' = \tfrac{1}{2}(2pq) + q^2 = q(p + q)$$
$$q' = q.$$

Por consiguiente, en todas las generaciones que siguen la distribución de genotipos será:

$$p^2 AA, \quad 2pqAB, \quad q^2 BB \qquad [3.1]$$

a pesar de que al comienzo u no es igual a p^2. De modo que una población alcanza en una generación de panmixia una distribución cuyas frecuencias genotípicas vienen dadas por la expansión de $(p+q)^2$, generando

los tres términos p^2, $2pq$ y q^2, que representan las frecuencias relativistas de los genotipos *AA*, *AB* y *BB* respectivamente. Las cantidades p y q son las frecuencias génicas de los alelos *A* y *B*. Estos resultados se conocen por el nombre de Ley de Hardy-Weinberg (véase Antecedentes Históricos). No obstante haberse generalizado el uso de este término hoy nos parece más apropiado denominarlo teorema, y se hará así en adelante.

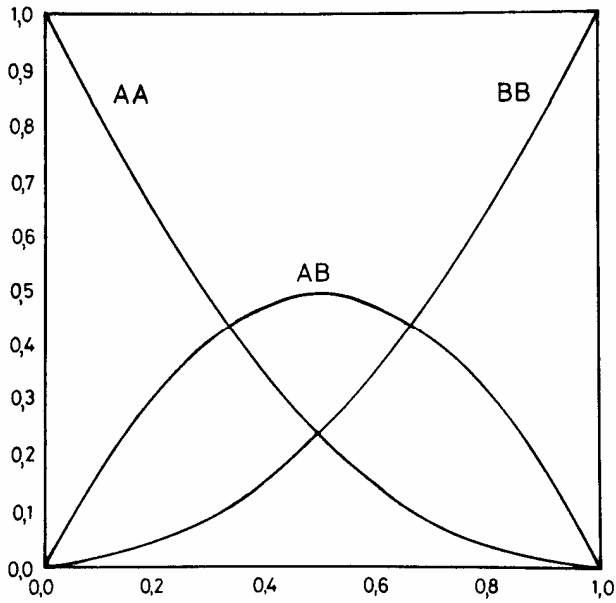

Fig. 3. Distribución de genotipos para un *locus* dialélico en equilibrio de Hardy-Weinberg.

La figura 3 muestra la distribución de los genotipos *AA*, *AB* y *BB* para distintos valores de q, la frecuencia del gen *B*. Por ejemplo, se puede observar que cuando q vale 0,50, la frecuencia de ambos homocigotos *AA* y *BB* es 0,25 y la de los heterocigotos *AA* es 0,50.

LAS SUPOSICIONES IMPLÍCITAS EN EL TEOREMA DE HARDY-WEINBERG

Detengámonos ahora y enumeremos las suposiciones simplificadoras realizadas para demostrar el teorema de Hardy-Weinberg. Se ha supuesto:

1) la existencia de una relación inambigua entre fenotipos y genotipos;

2) que la segregación de los genes ocurre de acuerdo con las leyes de Mendel y no hay distorsiones de la segregación;

3) la existencia de un lugar genético autosómico con dos alelos, *A* y *B*;

4) panmixia;

5) que todos los individuos se casan y se reproducen en forma simultánea, vale decir, que las generaciones son discretas;

6) que el aporte de genes nuevos a la generación filial por efecto de mutaciones es omisible;

7) que no hay aporte de genes debido a inmigración de individuos desde poblaciones circundantes;

8) que los portadores de los diversos genotipos tienen por término medio igual número de descendientes, y

9) que el tamaño de la población es infinitamente grande o al menos muy grande.

No cabe duda que este largo número de suposiciones sólo se cumple en un número muy limitado de situaciones. Es importante, por lo tanto, examinar las suposiciones por separado y decidir hasta qué punto el teorema sigue siendo válido si éstas no se cumplen.

GENERALIZACIÓN DEL TEOREMA DE HARDY-WEINBERG

Supóngase, para comenzar, que los gametos de los individuos AA, AB y BB constituyan un gran acopio, y que podemos formar nuevos individuos extrayendo de aquél espermios y óvulos al azar. En estas condiciones la respectiva frecuencia de los genes A y B en el fondo común sería:

$$p = u + \tfrac{1}{2} v$$

$$q = w + \tfrac{1}{2} v.$$

El procedimiento descrito se puede representar por el diagrama

			Óvulos	
			A	B
			p	q
Espermios	A	p	p^2	pq
	B	q	pq	q^2

Se observa que la distribución genotípica $p^2\,AA$, $2\,pq\,AB$ y $q^2\,BB$ es idéntica a la obtenida anteriormente para el caso de una población panmíctica, de modo que el apareamiento al azar o panmixia es equivalente a la unión de gametos al azar. Las desviaciones de la panmixia, como por ejemplo la endogamia, no alteran directamente por lo tanto la distribución de frecuencias génicas de una generación a la siguiente, pero sí alteran la distribución de genotipos (véase Endogamia).

Weinberg,[26] por otra parte, demostró que el teorema también es válido en situaciones de alelismo múltiple. La distribución de genotipos en este caso está dada por la expansión del polinomio $(p_1 + p_2 + \ldots + p_n)^2$, donde n es el número de alelos.

En el sistema de antígenos eritrocíticos *ABO*, por ejemplo, las frecuencias en equilibrio de los seis genotipos posibles están dadas por la expansión del trinomio $(p + q + r)^2 = p^2 + 2pr + q^2 + 2qr + 2pq + r^2$, donde p, q y r representan las frecuencias de *A*, *B* y *O*. Cabe hacer notar que en este caso no hay una relación biunívoca entre fenotipos y genotipos, como se ilustra a continuación.

Fenotipos	Genotipos	Frecuencias
A	*AA* y *AO*	$p^2 + 2\,pr$
B	*BB* y *BO*	$q^2 + 2\,qr$
AB	*AB*	$2\,pq$
O	*OO*	r^2

Los individuos que poseen el fenotipo *A* pueden ser genotípicamente *AA* o *AO*. De modo análogo los individuos *B* pueden ser *BB* o *BO*. La estimación de frecuencias génicas en los casos en que no se pueda contar los genes directamente por no existir una relación biunívoca entre fenotipos y genotipos, se hace suponiendo algún tipo de distribución genotípica. La más utilizada es la distribución de Hardy-Weinberg (véase Estimación de Frecuencias Génicas).

Es posible demostrar que el equilibrio de Hardy-Weinberg de dos o más *loci* genéticos[15,27] y para genes ligados al cromosoma *X*[14] se establece en forma gradual y oscilatoria (véase la Fig. 4).

La figura 4 ilustra el caso de un gen que en la generación inicial tiene una frecuencia de 0 en los hombres y de 1 en las mujeres. Después de la primera generación de cruzamientos al azar, la frecuencia del gen aumenta a 1 en los hombres y disminuye a 0,5 en las mujeres. En general, la frecuencia en equilibrio, p_e, de este gen se establece cuando

$$p_e = \frac{p_h + 2\,p_m}{3} \qquad [3.2]$$

donde p_h y p_m son las respectivas frecuencias génicas de hombres y mujeres.

Finalmente, es posible demostrar que en el caso de generaciones superpuestas y para frecuencias génicas que varían en forma continua, se establece también de igual manera un estado de equilibrio.[28]

Se está ahora en condiciones de elaborar una lista abreviada de suposiciones:

1) el aporte de genes por mutación es omisible;

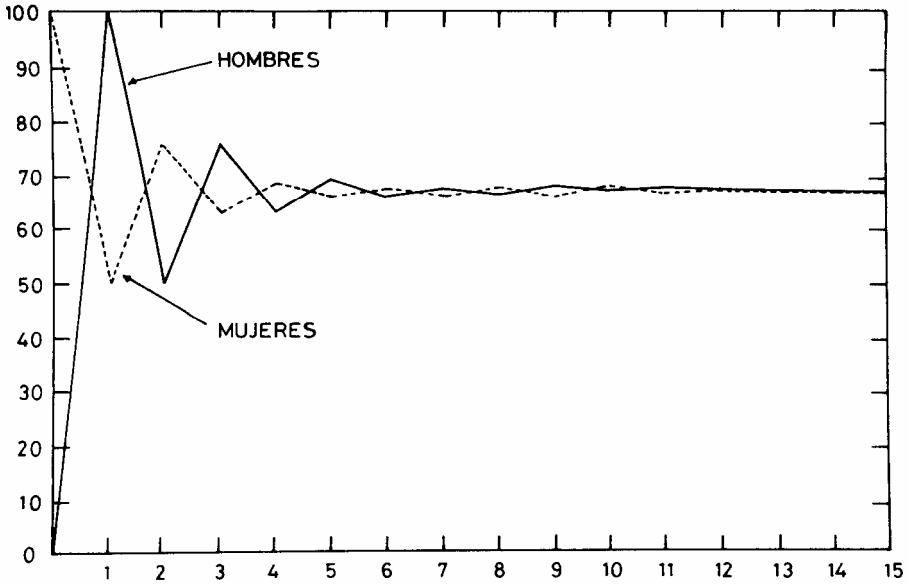

Fig. 4. Equilibrio de Hardy-Weinberg para genes ligados al cromosoma *X*.

2) no hay aporte de genes por inmigración, es decir no hay flujo génico;

3) los portadores de los diversos genotipos tienen por término medio igual número de descendientes que alcanzan la edad reproductiva, vale decir no hay selección natural;

4) el tamaño de la población es infinitamente grande, o al menos muy grande, en otras palabras no hay oscilación genética.

LA DISTRIBUCIÓN DE HARDY-WEINBERG CORRESPONDE A LA HIPÓTESIS DE INERCIA EVOLUTIVA

Teóricamente el hecho de que se cumpla el teorema de Hardy-Weinberg implica el cumplimiento de las suposiciones enumeradas. Si el teorema no se cumple, es porque una o varias de las suposiciones son falsas. En este contexto, el teorema de Hardy-Weinberg corresponde a lo que los estadísticos denominan una *hipótesis cero*. La puesta a prueba de hipótesis estadísticas consiste en rechazar la hipótesis cero cuando la probabilidad de que sea verídica es menor que un valor predeterminado, y aceptar en favor de ella alguna *hipótesis alterna*. Volviendo a nuestro problema, se puede decir que el teorema de Hardy-Weinberg corresponde a la hipótesis de *inercia evolutiva;* su rechazo implica la aceptación de una de las *hipótesis evolutivas alternas*. Éstas pueden ser varias. Por ejemplo, la existencia de evolución por efecto de *mutaciones*, de *flujo génico*, *selección natural* o *artificial*, *deriva génica* o, lo que es más probable, por efecto de cualquier combinación de estas fuerzas que denominaremos *factores evolutivos*. Uno de los principales objetivos de

la genética de poblaciones en cuanto a rama de la biología evolutiva es, como se ha visto, predecir la dirección y la magnitud del efecto de estos factores en el proceso evolutivo (véase Introducción).

4

MUTACIONES Y SELECCIÓN NATURAL

CLASIFICACIÓN DE LOS FACTORES EVOLUTIVOS

Por lo general, los factores evolutivos se clasifican en *direccionales*, es decir, aquellos cuyos efectos se pueden predecir en un cierto sentido o dirección, y en *estocásticos*, cuyos efectos no son predecibles en cuanto a dirección, si bien pueden serlo en cuanto a intensidad. Entre los primeros se incluyen las mutaciones, el flujo génico y la selección natural; y entre los segundos, la oscilación génica. Cabe destacar que los factores direccionales se denominan también *fuerzas sistemáticas*, y los estocásticos, *fuerzas dispersivas*. Además, entre las fuerzas sistemáticas se debe considerar la estructura matrimonial de la población, que está en estrecha relación con su estructura social. En este plano se establece contacto entre la antropología cultural y la genética de poblaciones o, en sentido más amplio, entre la evolución cultural y la evolución biológica.

EVOLUCIÓN POR MUTACIONES

Comenzaremos por considerar el efecto de las mutaciones (génicas o cromosómicas), pues en último término constituyen la única fuente de variabilidad genética. *A priori* se podría suponer que, debido a la baja frecuencia con que se producen (una en cada cien mil o una en cada millón de genes por lugar genético por generación), no constituyen un factor evolutivo importante; sin embargo basta considerar una población de varios cientos de miles de individuos para tener la certeza que habrá un número importante de mutaciones en cada instante. Ciertamente las mutaciones no alteran en forma dramática las frecuencias de los genes en las poblaciones. Por ejemplo, supóngase que un gen A muta a un gen B con una frecuencia μ por generación. La frecuencia, p, del gen A en la generación $n+1$, sería:

$$p_{n+1} = p_n - \mu p_n = p_n (1 - \mu)$$

debido a que, en cada generación, una proporción μp_n de genes A muta a B.

El cociente de las frecuencias génicas en dos generaciones sucesivas es:

$$\frac{p_{n+1}}{p_n} = 1 - \mu$$

de modo que

$$\frac{p_{n+1}}{p_{n-1}} = \frac{p_{n+1}}{p_n}\,\frac{p_n}{p_{n-1}} = (1 - \mu)^2$$

y finalmente después de n generaciones

$$\frac{p_n}{p_0} = (1 - \mu)^n \qquad [4.1]$$

donde p_0 es la frecuencia inicial del gen A, es decir cuando $n = 0$. Debido a que μ, la tasa mutación, es, como se ha indicado, muy baja (entre 10^{-5} y 10^{-6}) el proceso de sustitución de un gen por otro es lento en extremo. Se requiere por lo menos entre cien mil y un millón de generaciones para que la frecuencia de un mutante (q en este ejemplo) aumente en grado apreciable en una población de gran tamaño (véase la Fig. 5).

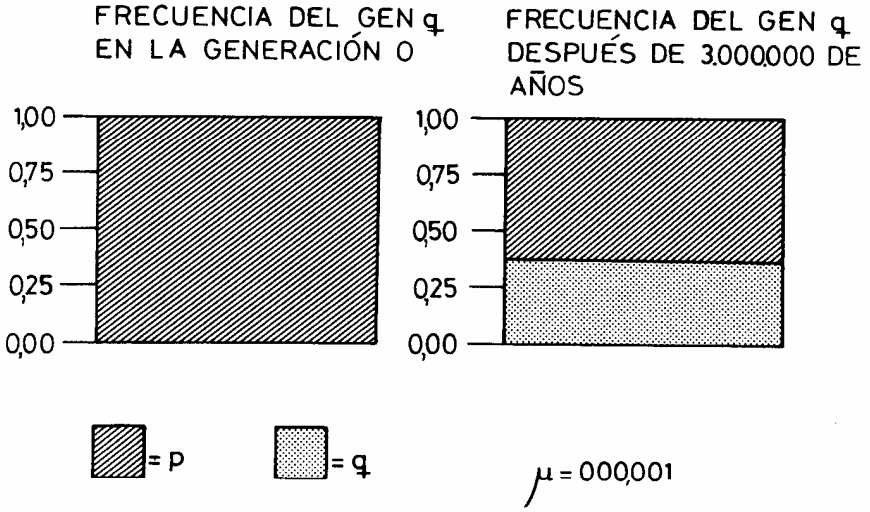

Fig. 5. Aumento de la frecuencia de un gen por mutaciones recurrentes en una población de gran tamaño.

Este cálculo no es válido en el caso de poblaciones pequeñas (véase Factores Evolutivos Estocásticos). Cabe destacar que como consecuencia de la lentitud con que se produce la sustitución de un gen silvestre por un gen mutante, es preciso postular otros factores evolutivos para explicar la mantención de variabilidad genética en *loci* que tienen al menos dos alelos de frecuencias superiores al 1% (véase Polimorfismos Genéticos).

CONDICIONES PARA EL ESTABLECIMIENTO DE UN EQUILIBRIO ENTRE MUTACIONES Y SELECCIÓN NATURAL

Considérese a continuación el caso de un gen mutante que confiere desventajas de adaptación a sus portadores, es decir la *adecuación biológica darwiniana* de los portadores del mutante es inferior al promedio de los portadores del alelo "normal". Se define la adecuación biológica relativa, w, de los portadores de un determinado genotipo con respecto a los individuos portadores de otro, como el cociente entre el

número promedio de descendencia, que alcanza la edad reproductiva de estos individuos, $\bar{X}_1$, y el número promedio de descendencia que alcanza la edad reproductiva de los individuos, $\bar{X}_2$, portadores del genotipo elegido como referencia.

$$w = \frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2}. \qquad [4.2]$$

Se cuantifica la intensidad con que opera la selección natural mediante un coeficiente que se denominará s y que se define por:

$$s = 1 - w. \qquad [4.3]$$

Por ejemplo, si en promedio los individuos albinos tienen 2,97 hijos que alcanzan la edad reproductiva y el promedio de los individuos no albinos es de 3,00, la adecuación biológica de los albinos w_A, será $\bar{X}_A/\bar{X}_p = 2,97/3,00 = 0,99$ y el *coeficiente de selección* en contra de ellos s_A, será $1 - w_A = 1 - 0,99 = 0,01$.

La selección puede actuar a distintos niveles del ciclo reproductivo. Puede, por ejemplo, haber una selección en contra de los gametos portadores de determinados genes, es decir, una *selección gamética*. Una vez producida la fecundación la selección puede operar durante el desarrollo del individuo (viabilidad) y la maduración sexual (fecundidad). Posteriormente, su fecundidad puede ser reducida como consecuencia de que sea portador de combinaciones génicas desfavorables (selección de la fecundidad). Finalmente, es posible que el individuo no se reproduzca por no contraer matrimonio (véase la Fig. 6).

En el caso de que el coeficiente de selección en contra de los portadores de una mutación cualquiera sea mayor que 0, la mutación no aumentará indefinidamente en una población, sino que alcanzará una frecuencia determinada al establecerse el equilibrio entre las presiones mutacionales y las selectivas.

Considérese la siguiente situación:

Genotipos	Adecuación Biológica	Frecuencias	
		Antes de Actuar la Selección	Después de Actuar la Selección
AA	1	p^2	p^2
AB	$1 - hs$	$2pq$	$(1 - hs)2pq$
BB	$1 - s$	q^2	$(1 - s)q^2$
Totales		1	$p^2 + 2(1 - hs)pq + (1 - s)q^2$

Los tres genotipos tienen distintos valores de adecuación biológica. Los portadores heterocigotos y homocigotos del gen mutante *B* están en desventaja con respecto al homocigoto *AA*. Las frecuencias con que se presentarán estos tres genotipos en una población pueden ser predichas expandiendo el binomio $(p + q)^2$, de acuerdo con el teorema de Hardy-Weinberg (véase Poblaciones Mendelianas y la Ley de Hardy-Weinberg). Se puede también considerar que estas frecuencias son las probabilidades con que se encuentran los tres genotipos en la población. Por otra parte, los valores de adecuación biológica representan igualmente las respectivas probabilidades de que los tres genotipos se perpetúen biológicamente. Haciendo uso de una ley elemental de cálculo de probabilidades, se obtienen las probabilidades (o frecuencias) asociadas

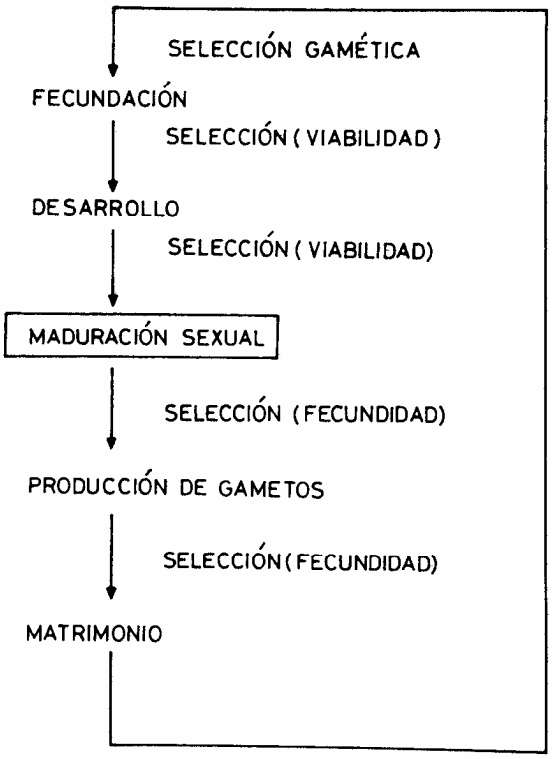

Fig. 6. Niveles a que actúa la selección natural durante el ciclo vital.

con la presencia en la población de los tres genotipos después de que la selección ha operado, multiplicando las dos probabilidades precedentes (la probabilidad de que se encuentren en la población antes de que la selección haya operado, por la probabilidad de que se perpetúen biológicamente). Para facilitar las operaciones algebraicas siguientes se reemplazará $p^2 + 2(1 - hs)pq + (1 - s)q^2$ por D.

Las frecuencias génicas de B y A después de actuar la selección, si bien antes de que se produzcan nuevas mutaciones de A a B o de B a A están dadas por

$$q' = \frac{\frac{1}{2}(1 - hs)2pq}{D} + \frac{q^2(1 - s)}{D}$$

y

$$p' = \frac{\frac{1}{2}(1 - hs)2pq}{D} + \frac{p^2}{D}$$

respectivamente (véase Poblaciones Mendelianas y la Ley de Hardy-Weinberg). La frecuencia génica de B después de haber actuado la selección y de haber ocurrido mutaciones de A en B, será:

$$q' = \frac{pq(1 - hs) + q^2(1 - s)}{D} + \mu \frac{pq(1 - hs) + p^2}{D}$$

o bien, como

$$p + q = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

será:

$$q' = \frac{q(1 - sq - phs) + \mu p(1 - qhs)}{1 - 2hspq - sq^2} . \qquad [4.4]$$

La ecuación de equilibrio para el gen B se obtiene igualando q a q' y luego despejando q. En el caso de que h sea igual a 1, es decir que el gen B sea dominante respecto de A, la frecuencia del gen B en equilibrio es:

$$q \sim \frac{\mu}{s} \qquad [4.5]$$

mientras que si h es igual a 0, vale decir el gen A es dominante respecto a B, la frecuencia de B en equilibrio es:

$$q \sim \sqrt{\frac{\mu}{s}}. \qquad [4.6]$$

LA ESTIMACIÓN DE TASAS MUTACIONALES

La fórmula [4.6] puede utilizarse para estimar indirectamente las tasas de mutación. Por ejemplo, si la frecuencia, q^2, de individuos albinos en una población es 1/20.000 se puede utilizar la fórmula

$$\mu = sq^2 \qquad [4.7]$$

que se obtiene despejando μ y calculando $\mu = 0,10 \times 0,0005 = 0,000005 = 5 \times 10^{-6}$, que corresponde aproximadamente al valor dado con anterioridad a las tasas de mutación. Este método, especialmente en el caso de genes recesivos, es muy poco seguro y en general se prefiere el método directo. Éste consiste en seleccionar un fenotipo determinado por un gen dominante que se denomina *fenotipo centinela*, y estimar la frecuencia de casos aislados en una población. Como estos casos corresponden en general a heterocigotos es preciso introducir un factor de corrección de 0,5. Aun en el caso de que se utilizara el método directo se corre el riesgo de cometer errores. La lista de posibles factores de error en el caso de utilizar este último método comprende:

1) problemas en el reconocimiento del fenotipo centinela;

2) dificultades en recopilar una lista completa de casos aislados;

3) falta de información sobre la proporción de casos aislados resultantes de mutaciones somáticas, o que se deben a causas no genéticas;

4) falsa suposición de que el fenotipo observado se debe a un solo gen;

5) falsa suposición de que el fenotipo mutante se origina con una frecuencia representativa de las mutaciones en general, y finalmente

6) falsa suposición de que se están registrando todas las mutaciones que ocurren en un lugar genético determinado. A pesar de estos inconvenientes, diversos autores han estimado tasas de mutación correspondientes a varias condiciones patológicas (véase la Tabla 1).

Tabla 1. Tasas de Mutación de Varias Condiciones Patológicas

Características	Tasa de Mutación por Gameto $\times 10^{-5}$
Epiloia	0,8
Aniridia	0,5
Microftalmo	0,5
Síndrome de Waardenburg	0,4
Anomalía de Pelger	0,9
Miotonía distrófica	1,6
Miotonía congénita	0,4
Corea de Huntington	0,5
	0,2
	1,0
	4,0
Acondroplasia	6,0
	6,0
	1,5
	2,3
Retinoblastoma	0,6
	0,4
	13,25
Neurofibromatosis	8,10
Mudez	4,7

Nota: Reproducida en parte de Cavalli-Sforza y Bodmer (1971).[28]

Llama la atención que las tasas de mutación estimadas varíen entre $0,2 \times 10^{-5}$ y $13,25 \times 10^{-5}$. Si se excluyen los estimadores obtenidos para acondroplasia, neurofibromatosis y mudez, que tal vez corresponden a más de un lugar genético y posiblemente incluyen fenocopias, los estimadores obtenidos mediante el método indirecto (anomalía de Pelger y el estimador más alto para corea de Huntington) y, finalmente, los estimadores más altos para retinoblastosis, que incluyen fenocopias, se obtiene en promedio una tasa de mutación de $0,6 \times 10^{-5}$ que se acerca a los valores citados con anterioridad.

LA ESTIMACIÓN DE COEFICIENTES DE SELECCIÓN

En la práctica los coeficientes de selección, s, se pueden estimar a partir de información contenida en los censos de población y en las estadísticas sanitarias utilizando parte de la teoría sobre crecimiento de la población desarrollada por Lotka.[28]

La tasa intrínseca de aumento de población, r, se obtiene resolviendo la ecuación fundamental de Lotka

$$\sum_x e^{-rx} l_x b_x = 1 \qquad [4.8]$$

donde x mide la edad en años, l_x es la probabilidad de sobrevivir hasta la edad x, y b_x es *la tasa de natalidad específica correspondiente a las distintas edades*, la que se obtiene dividiendo por 2 el número de nacimientos correspondientes a los individuos incluidos en el grupo de edades comprendido entre x y $x+1$.

El número de nacimientos por individuo nacido o *tasa reproductiva neta* es:

$$R_0 = \sum_x l_x b_x \qquad [4.9]$$

en el caso que la mortalidad durante el período reproductivo sea omisible por su pequeñez.

R_0 está relacionado con r y con el *lapso generacional* T por la ecuación

$$R_0 = e^{rT}. \qquad [4.10]$$

Este lapso se calcula por la fórmula

$$T \sim \frac{R_1}{R_0} \qquad [4.11]$$

donde

$$R_1 = \sum_x x\, l_x b_x. \qquad [4.12]$$

Finalmente, el coeficiente de selección, s_{AA}, en contra de los portadores de un genotipo *AA* con respecto a otro genotipo, por ejemplo, *BB* se obtiene a partir de la ecuación

$$s_{AA} = 1 - \frac{e^{r_{AA}\bar{T}}}{e^{r_{BB}\bar{T}}} = 1 - e^{(r_{AA}-r_{BB})\bar{T}} \qquad [4.13]$$

donde r_{AA} y r_{BB} son las tasas intrínsecas de aumento de población de los portadores de los dos genotipos, y $\bar{T}$ es el lapso generacional promedio de los individuos portadores de los genotipos o bien el lapso generacional promedio de la población de la cual son un subconjunto.

Bodmer[29] calculó la desventaja selectiva de mujeres esquizofrénicas en comparación con mujeres normales y obtuvo un valor aproximado de 0,20. Este resultado debe, sin embargo, ser considerado como una aproximación, porque el fenotipo esquizofrénico no está bien definido, no existe una relación inambigua entre fenotipo y genotipo y, por último, porque las fórmulas empleadas son aproximadas y se basan en una serie de supuestos simplificadores.

5

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

LA DEFINICIÓN DE POLIMORFISMO GENÉTICO

Para Ford, quien acuñó el término hace más de tres décadas, *polimorfismo genético* es la ocurrencia simultánea y en una misma localidad de dos o más formas discontinuas de una especie en proporciones tales que la menos frecuente no se puede mantener por meras mutaciones recurrentes.[28] Se desprende de esta definición que existirían por lo menos dos tipos de lugares genéticos (1) *monomórficos*, cuya variabilidad se mantiene por la mera interacción de selección natural y mutaciones recurrentes (véase Mutaciones y Selección Natural) y (2) *polimórficos* para los cuales habría que postular otros mecanismos de mantención. Desafortunadamente si se acepta la definición de Ford, rara vez se estaría en condiciones de distinguir un lugar genético polimórfico de uno monomórfico puesto que sólo en contadas ocasiones se conocen exactamente los mecanismos de mantención. Resulta dudosa, al menos por ahora, la utilidad de una definición basada en atributos que se desconocen. Por convención se ha optado por definir un polimorfismo como la ocurrencia, con frecuencia apreciable, de dos o más alelos en un lugar genético en una misma población.[28] Se ha convenido igualmente en que son frecuencias apreciables las iguales o superiores al 1%. De acuerdo con este criterio, que se adoptará, se dirá que un *locus* genético es polimórfico en una población, cuando los alelos tengan frecuencias entre 0,01 y 0,99, o bien cuando la frecuencia de los heterocigotos sea igual o mayor de $2pq = 2(0,01 \times 0,99) \sim 0,02$.

Es importante saber en primer lugar si un dado polimorfismo es *transitorio*, es decir, si un alelo está en proceso de reemplazar a otro en una población, o bien si el polimorfismo es *estable*. Para que un polimorfismo reúna esta última característica, deben al menos participar en su mantención dos fuerzas de signo opuesto. En lo que sigue se pasará revista a varios mecanismos de mantención de polimorfismos estables.

ALGUNOS MECANISMOS DE MANTENCIÓN DE POLIMORFISMOS ESTABLES

En primer lugar considérese que en una población se hallan los alelos A y B con las respectivas frecuencias p y q. A muta a B con una tasa de mutación μ y B a A con una tasa v.

$$A \underset{v}{\overset{\mu}{\rightleftarrows}} B.$$

En cada generación una cantidad $p\mu$ de genes A mutan a B y una cantidad qv de genes B a A. Se estabilizan las frecuencias génicas de A y B cuando

$$p\mu = q\upsilon. \qquad [5.1]$$

De modo que la frecuencia de A en equilibrio, p_e, es:

$$\begin{aligned} p_e\mu &= (1 - p_e)\upsilon \\ p_e\mu &= \upsilon - \upsilon p_e \\ p_e\mu + p_e\upsilon &= \upsilon \\ p_e(\mu + \upsilon) &= \upsilon \\ p_e &= \frac{\upsilon}{\mu + \upsilon}. \end{aligned} \qquad [5.2]$$

En el caso que μ y υ sean de la misma magnitud, p_e será igual a 0,50. Hasta este momento se ha analizado la situación en que el heterocigoto tiene una adecuación biológica intermedia entre los dos homocigotos (véase Mutaciones y Selección Natural). Sin embargo, considérese el caso en que los homocigotos AA y BB tienen un valor adaptativo $w = 0$, y los heterocigotos AB tienen un valor adaptativo $w = 1$. Intuitivamente, se puede reconocer que las frecuencias génicas de A y B se estabilizarán en 0,50, debido a que sólo los heterocigotos sobreviven. Éste es el caso de los *letales equilibrados*. Fisher[56] fue el primero en reconocer que la desventaja de los homocigotos (o en forma equivalente la ventaja de los heterocigotos) origina un polimorfismo estable.

Considérese una población en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Genotipos	Adecuación Biológica	Frecuencias	
		Antes de Actuar la Selección	Después de Actuar la Selección
AA	w_{AA}	p^2	$w_{AA}p^2$
AB	w_{AB}	$2pq$	$2w_{AB}pq$
BB	w_{BB}	q^2	$w_{BB}q^2$
Totales		1	$w_{AA}p^2 + 2w_{AB}pa + w_{BB}q^2$

La frecuencia, p', del gen A después de actuar la selección natural será proporcional a

$$w_{AA}p^2 + \tfrac{1}{2}(2w_{AB}pq) = p(w_{AA}p + w_{AB}q),$$

y la frecuencia, q', del gen B será proporcional a

$$w_{BB}q^2 + \tfrac{1}{2}(2w_{AB}pq) = q(w_{AB}p + w_{BB}q).$$

El cociente entre ambas frecuencias génicas será:

$$\frac{p'}{q'} = \frac{p(w_{AA}p + w_{AB}q)}{q(w_{AB}p + w_{BB}q)} \qquad [5.3]$$

de modo que cuando $p' = p$ y $q' = q$ $(p + q = 1)$, vale decir cuando se establece un equilibrio estable

$$\frac{p'q}{pq'} = \frac{w_{AA}p + w_{AB}q}{w_{AB}p + w_{BB}q} = 1$$

$$w_{AB}p + w_{BB}(1 - p) = w_{AA}p + w_{AB}(1 - p)$$

$$w_{AB}p + w_{BB} - w_{BB}p = w_{AA}p + w_{AB} - w_{AB}p$$

$$w_{AB}p - w_{AA}p + w_{AB}p - w_{BB}p = w_{AB} - w_{BB}$$

$$p(w_{AB} - w_{AA} + w_{AB} - w_{BB}) = w_{AB} - w_{BB}$$

$$p_e = \frac{w_{AB} - w_{BB}}{(w_{AB} - w_{AA}) + (w_{AB} - w_{BB})}. \qquad [5.4]$$

En este caso el valor adaptativo de los heterocigotos $w_{AB} = 1$, de modo que $s_{AB} = 0$, ya que, por definición, $s = 1 - w$ (véase Mutaciones y Selección Natural). Nótese además que $s_{AA} = 1 - w_{AA} = w_{AB} - w_{AA}$ y $s_{BB} = 1 - w_{BB} = w_{AB} - w_{BB}$. Si se reemplazan los valores adaptativos en la expresión [5.4] por los coeficientes de selección, se tiene:

$$p_e = \frac{s_{BB}}{s_{AA} + s_{BB}}. \qquad [5.5]$$

De modo que la frecuencia, p_e, del gen *A* en equilibrio dependerá exclusivamente de los coeficientes de selección en contra de los homocigotos *AA* y *BB*. De modo análogo la frecuencia, q_e, del gen *B* en equilibrio será:

$$q_e = \frac{s_{AA}}{s_{AA} + s_{BB}}. \qquad [5.6]$$

CONDICIONES PARA LA ESTABILIDAD DE UN POLIMORFISMO

Examinemos a continuación las condiciones necesarias para la estabilidad de un polimorfismo, analizando la razón de cambio de las frecuencias génicas por generación.(æ) Supóngase que,

$$\Delta p = p' - p,$$

donde p' y p son las frecuencias del gen *A* en dos generaciones sucesivas. Si Δp es positivo, la frecuencia génica de *A* tiende a aumentar, y si Δp es negativo, tiende a disminuir. Utilizando la ecuación [5.3] se puede escribir

$$p' = \frac{p(w_{AA}p + w_{AB}q)}{p(w_{AA}p + w_{AB}q) + q(w_{AB}q + w_{BB}q)}. \qquad [5.7]$$

Si se reemplaza w_{AA}, w_{AB} y w_{BB} por $1 - s_{AA}$, 1 y $1 - s_{BB}$ respectivamente, se obtiene:

$$p' = \frac{p[(1 - s_{AA})p + q]}{p[(1 - s_{AA})p + q] + q[p + (1 - s_{BB})q]}$$

$$p' = \frac{p(1 - s_{AA}p)}{1 - s_{AA}p^2 - s_{BB}q^2} \qquad [5.8]$$

$$\Delta p = p' - p = \frac{p(1 - s_{AA}p) - p(1 - s_{AA}p^2 - s_{BB}q^2)}{1 - s_{AA}p^2 - s_{BB}q^2}$$

$$\Delta p = p' - p = \frac{pq(-s_{AA}p + s_{BB}q)}{1 - s_{AA}p^2 - s_{BB}q^2}$$

$$\Delta p = p' - p = \left[\frac{pq}{1 - s_{AA}p^2 - s_{BB}q^2}\right](-s_{AA}p + s_{BB}q). \qquad [5.9]$$

Nótese que la expresión entre corchetes es siempre positiva, de modo que el signo de p dependerá exclusivamente de $(-s_{AA}p + s_{BB}q)$. Esta cantidad puede ser reescrita, utilizando las ecuaciones [5.5] y [5.6], como:

$$(-s_{AA}p + s_{BB}q) = (s_{AA} + s_{BB})\left[-\frac{s_{AA}}{s_{AA} + s_{BB}}p + \frac{s_{BB}}{s_{AA} + s_{BB}}(1 - p)\right]$$

$$(-s_{AA}p + s_{BB}q) = (s_{AA} + s_{BB})(q\,p_e - p\,q_e)$$

$$(-s_{AA}p + s_{BB}q) = (s_{AA} + s_{BB})(p_e - p).$$

De modo que

$$\Delta p = p' - p = \frac{pq}{1 - s_{AA}p^2 - s_{BB}q^2}(s_{AA} + s_{BB})(p_e - p). \qquad [5.10]$$

Ahora se está en condiciones de examinar varias alternativas. Si los coeficientes de selección en contra de los homocigotos, s_{AA} y s_{BB}, son mayores que cero, se tiene el caso de *ventaja heterocigota* o *sobredominancia en adecuación biológica.* Es preferible no usar el término heterosis, que se refiere a la superioridad observada en los individuos de la F_1 cuando se cruzan dos líneas puras. Dobzhansky[21] distingue la *eu-heterosis*, que se refiere a la ventaja en adecuación biológica de los híbridos, y la *exuberancia híbrida*, en que los híbridos poseen características físicas superiores a las de los individuos de razas puras, como, por ejemplo, mayor tamaño o mayor peso, pero no tienen necesariamente una mayor adecuación biológica. Más aún, en la mayoría de los casos estos híbridos no son fértiles.

Si se examina más detenidamente la ecuación [5.10] se observa que el signo de Δp depende de los signos de $(s_{AA} + s_{BB})$ y de $(p_e - p)$, puesto que, como se ha dicho

$$\left(\frac{pq}{1 - s_{AA}p^2 - s_{BB}q^2}\right),$$

siempre será positivo. Si s_{AA} y s_{BB} son positivos, y la frecuencia p del gen A es mayor que p_e, la frecuencia de A en equilibrio, Δp será negativo y la frecuencia de A disminuirá hasta alcanzar la frecuencia de equilibrio dada por [5.4]. En caso contrario, cuando p es menor que p_e, Δp será positivo, y por consiguiente, la frecuencia de A aumentará hasta alcanzar nuevamente la frecuencia de equilibrio.

Si los coeficientes de selección s_{AA} y s_{BB} son negativos, es decir si el heterocigoto está en desventaja, la cantidad $(s_{AA} + s_{BB})$ será negativa. Por consiguiente, si la frecuencia p, del gen A, es mayor de p_e, p será positivo y la frecuencia génica de A seguirá aumentando alejándose cada vez más de la frecuencia génica en equilibrio. Si, por el contrario, p es menor de p_e, Δp será negativo y p seguirá disminuyendo. En el caso de que p sea igual a p_e, se establecerá un equilibrio inestable. Es obvio que, si s_{AA} y s_{BB} son iguales a cero, no hay selección natural en operación.

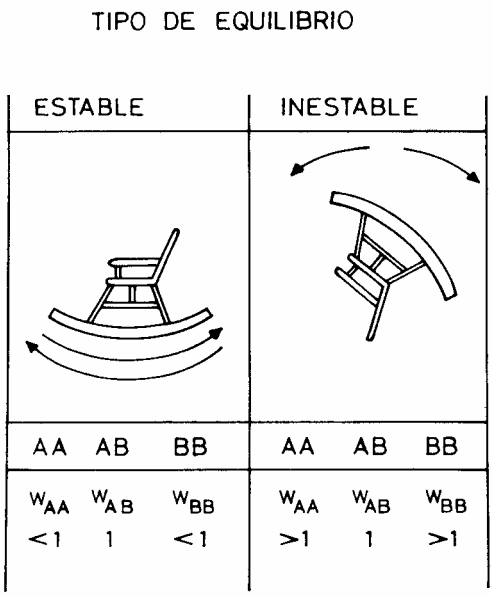

Fig. 7. Condiciones para la estabilidad de un polimorfismo.

EL COEFICIENTE DE RETORNO AL EQUILIBRIO

Cabe hacer notar que si Δp es función lineal de p (situación que se cumple en un intervalo apreciable de valores de p) la ecuación [5.10] se podría reescribir

$$\Delta p = -b(p - p_e), \qquad [5.11]$$

donde b es el coeficiente de regresión o la pendiente de la recta de regresión. Este coeficiente mide la *resiliencia* de un equilibrio estable, es decir, su capacidad de volver a un estado de equilibrio tras haber

sido desplazado de él. Malécot[42] ha denominado al coeficiente b, *coeficiente de retorno* al equilibrio.

En forma similar se puede representar la razón de cambio de p en los casos de equilibrio estable determinados por presiones mutacionales recurrentes que operan en sentido inverso.

$$\Delta p = -\mu p + \upsilon q = -(\mu + \upsilon)p + \upsilon$$

$$\Delta p = -(\mu + \upsilon)(p - p_e). \qquad [5.12]$$

Resulta evidente que en este caso el coeficiente de retorno es muy bajo, puesto que depende de las tasas mutacionales, que, como se ha visto, se estiman de una magnitud de 10^{-6} a 10^{-5} por gameto y por generación. Se puede entonces concluir que el equilibrio estable determinado por el interjuego de presiones mutacionales antagónicas tiene una resiliencia menor que el debido a la ventaja del heterocigoto, salvo en el caso en que los coeficientes de selección sean de la misma magnitud que las tasas de mutación.

NIVELES DE VARIABILIDAD POLIMÓRFICA

La existencia de niveles en extremo elevados de heterogeneidad genética en poblaciones naturales de distintos organismos, incluso el hombre, ha sido uno de los descubrimientos más importantes de la genética experimental de poblaciones. Shaw,[23] mediante técnicas electroforéticas, encontró que 6 de 8 deshidrogenasas eran polimórficas en el roedor *Peromyscus*. Estudios similares en *Drosophila pseudoobscura* realizados por Lewontin y Hubby[24] y en *Homo* por Harris[25] corroboraron los hallazgos iniciales de Shaw y contribuyeron a demostrar que cerca del 30% de los *loci* genéticos responsables de enzimas alcanzan niveles polimórficos en estos tres organismos. Es además probable que se subestime marcadamente la variabilidad existente utilizando técnicas electroforéticas. Lewontin[3] supone que sólo se detecta $\frac{1}{3}$ de la variabilidad real por medio de estas técnicas, de modo que en principio se podría conjeturar que cerca del 90% de los *loci* genéticos son polimórficos. Los hallazgos de Shaw, Lewontin, Hubby y Harris mostraron que la hipótesis clásica sobre la magnitud de variabilidad presente en poblaciones naturales, sustentada por Müller y colaboradores, es falsa y que la escuela balancista, encabezada por Dobzhansky, estaba en lo cierto (véase Antecedentes Históricos).

Uno de los primeros polimorfismos detectados en poblaciones humanas y en monos antropoides, además de los grupos y tipos sanguíneos es el de la capacidad de gustar la feniltiocarbamida (PTC).[30]

Se han descrito otros en poblaciones humanas, tales como la visión anómala de colores, la capacidad de percibir el olor de determinadas sustancias químicas, la composición de cerumen, los antígenos contenidos en las células sanguíneas (antígenos eritrocitarios y leucocitarios principalmente), y algunas proteínas séricas y enzimas eritrocitarias (véanse las Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Sistemas de Antígenos Eritrocitarios Descubiertos Hasta el Año 1962

Sistemas Antigénicos	Frecuencia del Alelo Más Común en la Población Inglesa	Año del Descubrimiento
ABO	0,437	1900
MNS	0,389	1927
P	0,540	1927
Se	0,523	1930
Rh	0,407	1940
Lu	0,961	1945
K	0,936	1946
Le	0,815	1946
Levay	1,00	1946
Jobbins	1,00	1947
Fy	0,549	1950
Jk	0,514	1951
Becker	1,00	1951
Ven	1,00	1952
Vel	1,00	1952
H	1,00	1952
Wr	0,999	1953
Be	1,00	1953
Rm	1,00	1954
By	1,00	1955
Chr	0,999	1955
Di	1,00	1955
Yt	0,995	1956
Js	1,00	1958
Sw	0,999	1959
Ge	1,00	1960
Good	1,00	1960
Au	0,576	1961
Lan	1,00	1961
Bi	1,00	1961
Xg	0,644	1962
Sm	1,00	1962
Tr	1,00	1962

Nota: Reproducida en parte de Lewontin (1974).[3]

Tabla 3. Proteínas Sanguíneas de las Cuales Hay Más de Una Variante Descubierta Antes del Año 1968

Proteína	Número de Variantes	Método de Distinguirla	Año del Descubrimiento
Hemoglobina			
Cadena alpha	26	Secuencia de Aminoácidos	1949
Cadena beta	46 +		
Cadena gamma	5		
Cadena delta	4		
Supresiones	3		
Haptoglobina	13	Electroforesis	1955
Cadena alpha	10 +		
Cadena beta	3		
Grupos Gm	26 +	Inmunológico	1956
Transferina	18 +	Electroforesis	1957
Seudocolines-terasa		Inhibición	1957
Estearasa *locus* E_1	3 +	Electroforesis	
Estearasa *locus* E_2	2 +		
Proteína G-C	6 +	Electroforesis	1959
Albúmina	7 +	Electroforesis	1960
Inv	3 +	Inmunológico	1960
Fosfatasa placental alcalina	9 +	Electroforesis	1961
Lipoproteínas AG	5	Inmunológico	1961
Lipoproteínas LP	2	Inmunológico	1961
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	25 +	Electroforesis	1962
Anidrasa carbónica	5	Electroforesis	1962
Estearasa eritrocitaria	2	Electroforesis	1962
Fosfatasa ácida	5 +	Electroforesis	1963
Catalasa	3	Electroforesis	1963
6-Fosfato gluconato deshidrogenasa	7 +	Electroforesis	1963
Mioglobina	2	Electroforesis	1963
Fosfoglucomutasa			
Fosfoglucomutasa 1	8 +	Electroforesis	1964
Fosfoglucomutasa 11	5 +	Electroforesis	1965
Fosfoglucomutasa 111	2 +	Electroforesis	1965
Adenilatokinasa	4 +	Electroforesis	1965
Lactasa deshidrogenasa			
Subunidad A	5	Electroforesis	1965
Subunidad B	1	Electroforesis	1965
Amilasa	4 +	Electroforesis	1965
Fibrinógeno	3	Electroforesis	1965

continúa

Continuación

Proteína	Número de Variantes	Método de Distinguirla	Año del Descubrimiento
Alfa, glucoproteína ácida	2 +	Electroforesis	1965
Beta lipoproteína	2	Electroforesis	1965
Galactosa-1-fosfato uridil transferasa	2 +	Electroforesis	1966
Malato deshidrogenasa (soluble)	2	Electroforesis	1966
Proteína Xm	2 +	Inmunológico	1966
Alfa antitripsina	3	Electroforesis	1966
Malato deshidrogenasa (mitocondrial)	2 +	Electroforesis	1967
Glutatión reductasa	2 +	Electroforesis	1967
Ceruloplasmina	3 +	Electroforesis	1967
Peptidasa A	4 +	Electroforesis	1967
Peptidasa B	4	Electroforesis	1967
Hipoxantina-guanina PR transferasa	3	Estabilidad calor	1967
Glutamicoxalacético transaminasa	2	Electroforesis	1967
NADH diaforasa	2	Electroforesis	1968
Fosfohexosoisomerasa	10 +	Electroforesis	1968

Nota: Las proteínas marcadas con una cruz tienen más de una variante común. Reproducida en parte de Childs y der Kaloustian (1968).[40]

POLIMORFISMOS POSIBLEMENTE MANTENIDOS POR VENTAJA HETEROCIGOTA

Las fuerzas evolutivas que mantienen la heterogeneidad genética descrita no son conocidas aún, salvo contadas excepciones. Entre los mecanismos que han recibido atención de preferencia está la sobredominancia en adecuación biológica. Los ejemplos mejor conocidos de *loci* polimórficos en el hombre, tal vez mantenidos por ventaja heterocigota, son los de las hemoglobinas. Hay varios indicios de que los heterocigotos *AS* tienen mayor valor adaptativo que los individuos homocigotos *SS* y que los individuos normales.[28] Brevemente, entre las líneas indicativas se pueden mencionar que (1) se ha encontrado una correlación positiva entre la frecuencia del gen *S* y la distribución de la malaria,[31] (2) Allison, en 1954, infectó a 15 individuos normales y a 15 individuos heterocigotos voluntarios con *Plasmodium falciparum* y encontró que 14 individuos normales adquirían la

enfermedad, en contraste con sólo 2 casos entre los heterocigotos; (3) se obtuvo un mayor recuento de parásitos por unidad volumen de sangre entre individuos normales que entre heterocigotos; y (4) finalmente, entre los pacientes hospitalizados con malaria, una mayoría significativa de individuos resultaron ser homocigotos *AA*. Los polimorfismos respecto de otras hemoglobinas anormales, el de la anemia mediterránea y la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, acaso sean mantenidos por mecanismos semejantes.

Si todos los *loci* genéticos fueran mantenidos a niveles polimórficos en forma independiente por ventaja heterocigota, debiéramos postular una diferencia de adecuación biológica exagerada entre el heterocigoto múltiple y el promedio de la población, lo que implicaría la aceptación de una carga genética segregacional inconcebiblemente alta (véase Consanguinidad). En teoría, estas dificultades pueden ser eliminadas suprimiendo la suposición de que los *loci* genéticos actúan en forma independiente. Sved, Reed y Bodmer,[32] King[33] y Milkman[34] han postulado que si existe un límite superior o umbral para la adecuación biológica, se puede mantener un número mayor de *loci* genéticos polimórficos en las poblaciones por ventaja heterocigota sin que ello obligue a aceptar una carga segregacional excesiva.

OTROS FACTORES QUE ORIGINAN POLIMORFISMOS

Es importante destacar que hay varios otros factores que determinan equilibrios estables. Entre ellos cabe mencionar la *selección natural dependiente de la frecuencia*. En este caso la adecuación biológica de los portadores de un determinado genotipo dependerá de su frecuencia relativa en la población. Se pueden considerar otras posibilidades, como *la selección dependiente de la densidad de población, la selección de signos opuestos en los sexos, la compensación reproductiva, el equilibrio entre presiones evolutivas sistemáticas* (tales como el flujo génico) *y la deriva genética*, o cualquier combinación de ellas. Hay que destacar que si un determinado gen de un grupo de enlace se mantiene en equilibrio en una población o bien favorecido por conferir a su portador una mayor adecuación biológica, los genes cercanos en el mismo grupo de enlace serán *"transportados"* por el gen en cuestión.

Cabe suponer que las fuerzas selectivas necesarias para establecer un polimorfismo han actuado en el pasado y que algunos *loci* genéticos polimórficos son *reliquias de crisis selectivas previas*.[29]

Esta hipótesis es atractiva puesto que la tasa de aparición de nuevos polimorfismos tal vez sea más alta que la tasa de eliminación, en especial en el caso de poblaciones relativamente grandes. Además, es preciso recordar que numerosos polimorfismos pueden ser *transitorios*, o sea que un gen esté en proceso de reemplazar a otro en la población, o bien que se origine un polimorfismo por la incorporación de genes nuevos a una población por inmigración.

Las frecuencias polimórficas que presentan en poblaciones humanas los genes de que depende la degustación de la PTC, se ha intentado explicarlas por una asociación con bocio endémico. Por otra parte, la mantención de los polimorfismos Rh y ABO se ha tratado de relacionarla

con mecanismos de selección por incompatibilidad, con compensación reproductiva y con enfermedades. Por desgracia, la asociación del sistema ABO con úlcera duodenal y gástrica es tan leve que este mecanismo no basta para mantener el polimorfismo.

Una de las mayores dificultades que persisten para elucidar los mecanismos de mantención de polimorfismos es la imposibilidad de detectar pequeñas diferencias en adecuación biológica entre los genotipos correspondientes a sistemas polimórficos. Se puede demostrar que se requieren muestras de cerca de 300.000 individuos para detectar, por ejemplo, una diferencia del 1% en una segregación mendeliana de 1 : 1.

El problema de la mantención de *loci* polimórficos es motivo de acalorado debate y uno de los problemas centrales de la genética de poblaciones por las implicaciones evolutivas que tiene. La probabilidad que una proporción importante de la variabilidad genética observada en poblaciones naturales sea selectivamente neutra ha permitido postular modelos de evolución no darwiniana. El dilema no ha sido resuelto en forma satisfactoria y en ciertas ocasiones el mismo conjunto de datos ha sido utilizado por los "seleccionistas" y por los "neutralistas" para apoyar sus respectivos puntos de vista. Por ejemplo, Kimura y Ohta[1] partidarios de la teoría neutralista o neoclásica, concluyen que la mayoría de los polimorfismos son selectivamente neutros, y se mantienen en las poblaciones por un equilibrio entre factores evolutivos direccionales (mutaciones) y por deriva genética. Una proporción mucho menor sería mantenida por sobredominancia en adecuación biológica o por otro tipo de selección, y por último, una pequeña fracción estaría representada por polimorfismos transitorios. Los autores aludidos le atribuyen gran importancia evolutiva a esta pequeña fracción.

LA RELAJACIÓN DE LA SELECCIÓN NATURAL

Estudios hechos durante varias décadas han puesto de relieve diferencias significativas de la frecuencia de casos de discromatopsias congénitas en grupos de población de aborígenes de Africa, de Australia y de América, y poblaciones tecnológicamente más avanzadas de Europa. La frecuencia es de un promedio, en poblaciones aborígenes, de 1,5%, mientras que en poblaciones europeas alcanza un 7%.[35-39] Para explicar este hecho, Neel y Post[38] suponen que los genes de poblaciones tecnológicamente avanzadas causantes de las discromatopsias congénitas, han experimentado un aumento en grado sustancial por efecto de un mecanismo de *relajación de la selección natural* en contra de los individuos afectados. Post[37] ha agregado otros ejemplos de características sometidas a control genético parcial que podrían también estar aumentando en poblaciones "civilizadas" mediante el fenómeno de relajación de la selección natural. Son ellas: miopía, anomalías del septum nasal y apertura anormalmente pequeña del conducto auditivo externo.

A la luz de recientes descubrimientos dentro del marco de la bioquímica, la hipótesis de la relajación de la selección natural podría teóricamente tener implicaciones médicosociales importantes. Por ejemplo, la fenilquetonuria, enfermedad autosómica recesiva, puede ser hoy diagnosticada en forma precoz. Esto permite poner a los indi-

con mecanismos de selección por incompatibilidad, con compensación reproductiva y con enfermedades. Por desgracia, la asociación del sistema ABO con úlcera duodenal y gástrica es tan leve que este mecanismo no basta para mantener el polimorfismo.

Una de las mayores dificultades que persisten para elucidar los mecanismos de mantención de polimorfismos es la imposibilidad de detectar pequeñas diferencias en adecuación biológica entre los genotipos correspondientes a sistemas polimórficos. Se puede demostrar que se requieren muestras de cerca de 300.000 individuos para detectar, por ejemplo, una diferencia del 1% en una segregación mendeliana de 1 : 1.

El problema de la mantención de *loci* polimórficos es motivo de acalorado debate y uno de los problemas centrales de la genética de poblaciones por las implicaciones evolutivas que tiene. La probabilidad que una proporción importante de la variabilidad genética observada en poblaciones naturales sea selectivamente neutra ha permitido postular modelos de evolución no darwiniana. El dilema no ha sido resuelto en forma satisfactoria y en ciertas ocasiones el mismo conjunto de datos ha sido utilizado por los "seleccionistas" y por los "neutralistas" para apoyar sus respectivos puntos de vista. Por ejemplo, Kimura y Ohta[1] partidarios de la teoría neutralista o neoclásica, concluyen que la mayoría de los polimorfismos son selectivamente neutros, y se mantienen en las poblaciones por un equilibrio entre factores evolutivos direccionales (mutaciones) y por deriva genética. Una proporción mucho menor sería mantenida por sobredominancia en adecuación biológica o por otro tipo de selección, y por último, una pequeña fracción estaría representada por polimorfismos transitorios. Los autores aludidos le atribuyen gran importancia evolutiva a esta pequeña fracción.

LA RELAJACIÓN DE LA SELECCIÓN NATURAL

Estudios hechos durante varias décadas han puesto de relieve diferencias significativas de la frecuencia de casos de discromatopsias congénitas en grupos de población de aborígenes de Africa, de Australia y de América, y poblaciones tecnológicamente más avanzadas de Europa. La frecuencia es de un promedio, en poblaciones aborígenes, de 1,5%, mientras que en poblaciones europeas alcanza un 7%.[35-39] Para explicar este hecho, Neel y Post[38] suponen que los genes de poblaciones tecnológicamente avanzadas causantes de las discromatopsias congénitas, han experimentado un aumento en grado sustancial por efecto de un mecanismo de *relajación de la selección natural* en contra de los individuos afectados. Post[37] ha agregado otros ejemplos de características sometidas a control genético parcial que podrían también estar aumentando en poblaciones "civilizadas" mediante el fenómeno de relajación de la selección natural. Son ellas: miopía, anomalías del septum nasal y apertura anormalmente pequeña del conducto auditivo externo.

A la luz de recientes descubrimientos dentro del marco de la bioquímica, la hipótesis de la relajación de la selección natural podría teóricamente tener implicaciones médicosociales importantes. Por ejemplo, la fenilquetonuria, enfermedad autosómica recesiva, puede ser hoy diagnosticada en forma precoz. Esto permite poner a los indi-

6

CONSANGUINIDAD

MATRIMONIOS CONSANGUÍNEOS

Se dice que dos individuos son consanguíneos cuando tienen al menos un antepasado común. Se podría postular que en algún grado todos los individuos de la misma especie son consanguíneos, aunque no se esté en condiciones de reconstruir sus líneas genealógicas que convergen en un antepasado común. Sin embargo, al estudiar los efectos de la consanguinidad se centrará la atención por mera convención en aquellos antepasados comunes que se remonten a cuatro generaciones. No se tendrán en cuenta los antepasados remotos porque en tales casos la consanguinidad es difícil de verificar y, por lo tanto, el término pierde sentido. La descendencia de una pareja consanguínea es *endógama*. Los individuos endógamos pueden ser portadores de un doble juego de los genes del antepasado común de sus padres. Por consiguiente, pueden ser homocigotos respecto a genes *idénticos en origen*. Es preciso distinguir genes idénticos en origen de genes *idénticos en función*. En principio, los primeros son copias de un mismo gen perteneciente a algún antepasado común y los últimos son genes similares, si bien provienen de eventos mutacionales distintos.

En el caso que el antepasado común haya sido portador único de algún gen recesivo "desfavorable", es posible que descendientes endógamos de este individuo sean portadores de un juego doble del mismo gen. Sería de esperar, por lo tanto, que los individuos endógamos tuvieran una probabilidad mayor de sufrir enfermedades genéticas recesivas.

Tal vez sea ésta una de las tantas razones de que en varios países prohiban ciertos matrimonios consanguíneos. La iglesia católica, por ejemplo, prohibe los matrimonios incestuosos entre padres e hijos y entre hermanos, y exige una dispensa para celebrar matrimonios entre tíos y sobrinas, tías y sobrinos, primos hermanos y primos en segundo grado, entre otros. Por otra parte, ciertas sociedades favorecen o han favorecido los matrimonios consanguíneos; tal es el caso de los Incas del Perú, que durante varias generaciones se casaron con hermanas, y el de los Faraones egipcios. Basándose en ciertas creencias populares, que probablemente surgieron como consecuencia de la observación de ciertos casos de descendencia endógama afectada por enfermedades hereditarias recesivas, numerosas personas rechazan los matrimonios consanguíneos. Incluso en la literatura hispanoamericana contemporánea se encuentran ejemplos de este rechazo, como se advierte en algunos pasajes de la novela "Cien Años de Soledad", del colombiano Gabriel García Márquez.

EL COEFICIENTE DE ENDOGAMIA

Los individuos pueden tener diversos grados de endogamia, debido a que las relaciones biológicas entre los padres pueden variar. *El*

coeficiente de endogamia representa una forma de valorar estas diferencias. Sewall Wright,[41] a quien se debe el concepto, definió el coeficiente de endogamia como el grado de "correlación entre gametos en proceso de unión", y dedujo la siguiente fórmula general para calcularlo

$$F = \Sigma\left[\left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+1}(1 + F_A)\right],$$

donde F_A es el coeficiente de endogamia de cualquier antepasado común que enlaza las líneas ancestrales materna y paterna. Se designan como n_d y n_s el número de generaciones desde la madre y el padre a este antepasado común. La contribución de cada enlace de las genealogías materna y paterna corresponde a

$$\left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+1}(1 + F_A).$$

El coeficiente es la suma de estas contribuciones. Más recientemente, Malécot[42] ha definido el coeficiente de endogamia como la probabilidad de que un individuo posea, en un mismo *locus* de sus cromosomas homólogos, dos genes *idénticos en origen*, es decir, provenientes de un solo evento mutacional. Se puede demostrar que el coeficiente de correlación precedente equivale a esta probabilidad.

En lo que sigue se intentará deducir el coeficiente de endogamia por procedimientos tradicionales, a fin de presentar luego el método de A. Kudo que ofrece ventajas importantes. Consideremos el caso de 1, padre de 3 y 4, abuelo de 5 y 6 y bisabuelo de *P*, el *propositus* (Fig. 8).

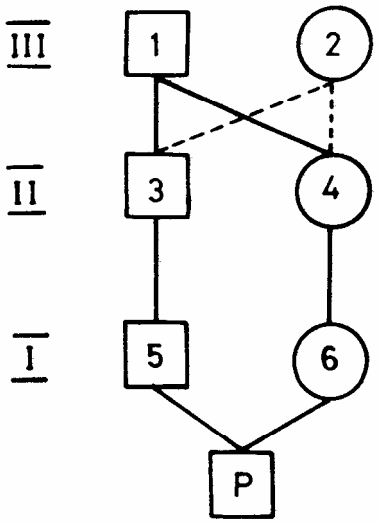

Fig. 8. Genealogía que ilustra el cálculo del coeficiente de endogamia, según el método tradicional.

Se parte del supuesto que 1 posee en un determinado *locus* el gen *A*. La probabilidad de que transmita este gen a 3 es 1/2 (suponiendo que 1 es un

individuo diploide normal y que el *locus* es autosómico); la probabilidad de que 3 lo transmita a 5 es 1/2, y finalmente, que 5 lo transmita a P es 1/2. Por lo tanto, la probabilidad de que una copia del gen A esté presente en P, como consecuencia de su transmisión a través de 3 y 5, es 1/8, es decir, el producto de las probabilidades de los tres pasos. De igual modo, se puede calcular las probabilidades del paso del gen de 1 a 4, de 4 a 6 y de 6 a P. Debido a que hay dos sendas independientes que unen a 1 con P, la probabilidad que A sea transmitido por las dos sendas dando como resultado que P sea homocigoto para genes idénticos en origen, es:

$$\left(\tfrac{1}{2}\right)^3\left(\tfrac{1}{2}\right)^3 = \left(\tfrac{1}{2}\right)^6$$

y en forma más general

$$\left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+1}\left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_d+1} = \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+2},$$

donde n_s es el número de generaciones que separan al padre de P del antepasado común 1, y n_d es el número de generaciones que separan a la madre de P del mismo antepasado común (y por supuesto una generación separa a P de su padre y otra lo separa de su madre). Sin embargo 1 posee otro gen en el mismo *locus*, digamos B, respecto del cual son válidas las mismas consideraciones. Si estamos ahora interesados en calcular la probabilidad de que P sea homocigoto para cualquiera de los dos genes presentes en 1 (es decir A o B) se obtiene:

$$2\left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+2} = \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+1}$$

Ahora bien, si 3 y 4 tienen madre común, 2 en el esquema, las consideraciones hechas con respecto a los genes de 1 son igualmente válidas respecto de 2. Finalmente, la probabilidad (F) de que P sea homocigoto para copias de los cuatro genes presentes en 1 ó 2 será:

$$F = \Sigma\left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+1} \qquad [6.1]$$

En esta fórmula, la sumatoria, Σ, incluye las diferentes sendas que unen a P con sus antepasados comunes, 1 y 2. En el caso de que 1 ó 2 (o ambos) fueran endógamos, sería preciso modificar la fórmula [6.1] para tener en consideración la probabilidad (ahora mayor) de que 1 (y/o 2) sean homocigotos. En este caso, la contribución de una de las sendas correspondientes al antepasado común 1 (ó 2) al coeficiente de endogamia será:

$$F = \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+1}(1 + F_H(\text{o } F_M)), \qquad [6.2]$$

donde F_H (o F_M) es el coeficiente de endogamia asociado con 1 (ó 2). Si ambos 1 y 2 fueran endógamos se tendría:

$$F = \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+1}(1 + F_H) + \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+1}(1 + F_M) \qquad [6.3]$$

La modificación hecha se puede explicar haciendo referencia a la figura 8. Hemos considerado que P podría ser homocigoto para dos copias de un gen presente en 1, y reconocemos en este caso dos posibilidades, vale decir los genotipos AA y BB. Si se supone que A y B fueran a su vez

copias de un mismo gen presente en algún antepasado de 1, P también sería homocigoto para copias de un mismo gen en el caso que sus genotipos fueran AB o BA. La probabilidad que esto ocurriera sería, razonando en forma similar a la anterior

$$\left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+2} + \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+2}.$$

La probabilidad de que A y B sean idénticos es F_H. De modo que, si se sabe que 1 es endógamo y su coeficiente de endogamia es F_H, se tiene:

$$p(AA) = \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+2},$$

$$p(BB) = \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+2},$$

$$p(AB \text{ o } BA) = F_H\left[\left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+2} + \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+2}\right].$$

Si se consideran estas alternativas en forma simultánea

$$F = p(AA) + p(BB) + p(AB \text{ o } BA)$$

se tiene:

$$F = \left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+1}(1 + F_H). \qquad [6.4]$$

Este método puede ser aplicado en situaciones de diferente complejidad, sin embargo en el caso de que existan múltiples antepasados comunes y múltiples formas de parentesco, es difícil enumerar todas las sendas posibles, tal como lo exige el método. Para evitar esta dificultad se ha elaborado otro procedimiento, como el de Kudo,[43] en el cual la probabilidad de cometer errores se reduce en grado considerable.

EL MÉTODO DE KUDO PARA CALCULAR EL COEFICIENTE DE ENDOGAMIA

La senda (véase la Fig. 8) 1, 3, 5 la denomina Kudo *línea paterna* y la senda 1, 4, 6, *línea materna*. Estas dos forman un *par de líneas ancestrales*. Además, como las líneas paterna y materna contienen el individuo que se ha optado por denominar 1, diremos que forman una *presilla*, contrastando, por ejemplo, con las sendas 1, 3, 5 y 2, 4, 6 que no contienen individuos comunes. La presilla definida por 1, 3, 5 y 1, 4, 6 es de longitud L, donde $L = n_s + n_d + 1$. Supóngase, para ilustrar con un ejemplo el procedimiento a emplear, que se está interesado en computar el coeficiente de endogamia del individuo P en la genealogía que aparece en la figura 9.

Es conveniente asignar números impares a los hombres que hemos simbolizado por cuadrados, y números pares a las mujeres representadas por esferas. Se comenzará por enumerar en forma exhaustiva las líneas paternas y maternas (Fig. 9). Esta enumeración comprende en este caso 16 pares de líneas ancestrales que comienzan en el par 1-3-9 y 2-5-11 y terminan en el par 1-4-8 y 2-6-10. Hay que hacer notar además que cada par de líneas ancestrales está representado por una única celda en un ordenamiento de 4 × 4.

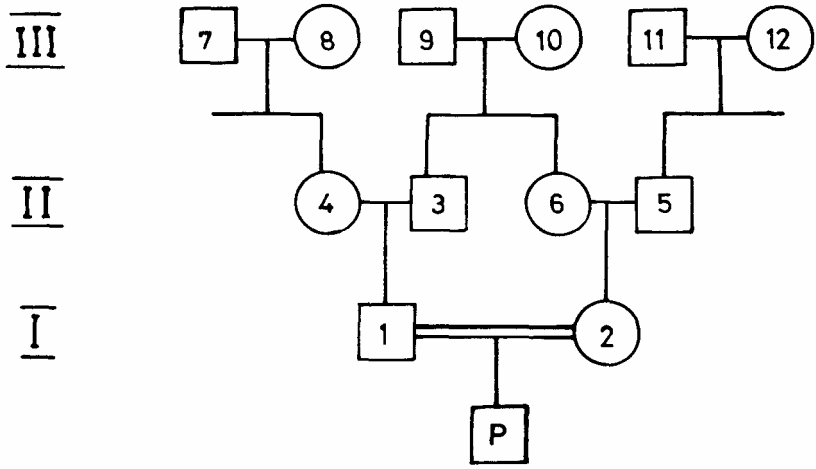

Fig. 9. Genealogía que ilustra el cálculo del coeficiente de endogamia, según el método de Kudo.

				LÍNEAS PATERNAS			
	I			1	1	1	1
		II		3	3	4	4
			III	9	10	7	8
	2	5	11				
	2	5	12				
LÍNEAS MATERNAS	2	6	9				
	2	6	10				

Fig. 10. Matriz que resume la enumeración de líneas paternas y maternas para calcular el coeficiente de endogamia, según el método de Kudo.

Los números romanos se utilizan para identificar en la genealogía a las diferentes generaciones, excluyendo aquella a que pertenece el individuo cuyo coeficiente de endogamia se desea calcular. El número de líneas maternas y paternas será siempre igual a 2^{R-1}, donde R representa el número de generaciones. En nuestro caso $R = 3$ y el número de líneas paternas y maternas es $2^2 = 4$.

A continuación se procede a revisar en forma sistemática todas las celdas correspondientes a pares de líneas ancestrales en que un individuo determinado aparezca simultáneamente incluido en las líneas paterna y materna. Considérese la primera línea paterna (1, 3, 9). Esta línea no comparte individuos con la primera línea paterna (2, 5, 11), ni tampoco con la segunda (2, 5, 12) o con la cuarta (2, 6, 10), pero sí comparte un individuo, el número 9, con la tercera línea materna (2, 6, 9). Sombreamos la celda que corresponde a la intersección de estas líneas (las líneas 1-3-9 y 2-6-9). Se continúa revisando las celdas y sombreando las celdas apropiadas hasta completar el examen de todos los pares de líneas genealógicas. En este ejemplo, se encuentra solamente una celda más, que corresponde a la línea paterna 1-3-10 y a la línea materna 2-6-10. El coeficiente de endogamia, F, se calcula según Kudo:

$$F = \frac{\text{Número de celdas sombreadas}}{2(\text{Número total de celdas})} = \frac{2}{2(16)} = \frac{1}{16}. \qquad [6.5]$$

Es posible comprobar la validez de esta fórmula considerando nuevamente el par de líneas ancestrales 1-3-9 y 2-6-9. En este caso, 9 es el segundo antecesor del padre 1 y el segundo de la madre 2. Por lo tanto, la contribución de 9 al coeficiente de endogamia debe ser:

$$\left(\tfrac{1}{2}\right)^{n_s+n_d+1} = \left(\tfrac{1}{2}\right)^{2+2+1} = \left(\tfrac{1}{2}\right)^{5}.$$

El número de celdas que se deben sombrear debido a que 9 es común a las líneas materna y paterna es:

$$1 = (2^0)(2^0) = (2^{2-n_s})(2^{2-n_d}) = 2^{4-n_s-n_d}.$$

Nótese que la fórmula más general sería:

$$[2^{R-n_s-1}][2^{R-n_d-1}], \qquad [6.6]$$

donde R representa de nuevo el número de generaciones. Si se halla el cociente de estos números, es decir el de la contribución que 9 hace al valor de F y el número de celdas que se deben sombrear por ser 9 común a las líneas materna y paterna, se tiene:

$$\frac{[\tfrac{1}{2}]^{n_s+n_d+1}}{[2^{2-n_s}][2^{2-n_d}]} = [\tfrac{1}{2}]^{n_s+n_d+1}[\tfrac{1}{2}]^{4-n_s-n_d} = [\tfrac{1}{2}]^{5},$$

que es independiente de n_s y n_d e igual al valor inverso del doble de número de celdas.

La fórmula [6.5] puede utilizarse para aquellas situaciones en que el o los antepasados comunes no sean endógamos. En el caso en que lo sean, algunas celdas deben sombrearse doblemente porque un par de líneas ancestrales puede tener dos individuos en común. El coeficiente de endogamia se calcula en este caso por:

$$F = \frac{\text{Número de celdas sombreadas + Número de celdas doblemente sombreadas}}{2(\text{Número total de celdas})} \qquad [6.7]$$

EL EFECTO DE LA ENDOGAMIA A NIVEL POBLACIONAL

Considérese una población dividida en dos fracciones; una completamente endógama y la otra en la cual los matrimonios ocurren al azar. Desígnese por F la probabilidad de que un individuo endógamo sea homocigoto para un gen determinado idéntico en origen. La fracción endógama de la población constituye una parte F de la población total y la fracción panmíctica constituye la parte $1 - F$.

La endogamia prolongada trae como consecuencia un aumento de los individuos homocigotos en la población, de modo que en la fracción endógama F alcanzará un valor de 1, y todos los individuos de esta fracción serán homocigotos. En el caso que se considere un lugar genético con dos alelos codominantes A y B, la frecuencia con que se encuentran los homocigotos AA y BB será de p y q respectivamente, y la frecuencia de los genes A y B será igualmente p y q.

Por otra parte, en la fracción panmíctica las frecuencias genotípicas estarán distribuidas de acuerdo con el teorema de Hardy-Weinberg, es decir, los individuos AA tendrán una frecuencia de p^2, los individuos AB de $2pq$ y, finalmente, los BB, de q^2. Recordemos que la fracción endógama representa una proporción F de la población total y la fracción panmíctica una proporción $1 - F$. Si se suman los genotipos de las 2 fracciones, es decir, si se obtiene la frecuencia de los 3 genotipos en la población total resulta:

Genotipos	Frecuencias en la Fracción Endógama	Frecuencias en la Fracción Panmíctica	Frecuencias en la Población Total
AA	Fp	$(1 - F)p^2$	$p(p + Fq)$
AB	0	$(1 - F)2pq$	$2pq(1 - F)$
BB	Fq	$(1 - F)q^2$	$q(q + Fp)$

Es de interés hacer notar que las frecuencias de los 3 genotipos van a depender del nivel de endogamia de la población. Sin embargo, la frecuencia de los genes A y B no se altera por las desviaciones de la panmixia. Por otra parte, la frecuencia de heterocigotos de la población decrece gradualmente con la endogamia hasta llegar a cero. Lo mismo sucede en el caso hipotético de una población subdividida de tamaño finito donde no actúa la selección natural, el flujo génico ni las mutaciones recurrentes, bajo el efecto de la deriva genética (véase Factores Evolutivos Estocásticos).

EL COEFICIENTE DE ENDOGAMIA DE LA POBLACIÓN

Por lo común se define un coeficiente de endogamia promedio de los individuos que constituyen una población. Este coeficiente, que se designa por α es igual a

$$\alpha = \Sigma p_i F_i \qquad [6.8]$$

donde p_i es la frecuencia relativa de los individuos endógamos que tienen un determinado coeficiente de endogamia F_i. En la Tabla 4 se pueden observar los valores de α de distintas poblaciones latinoamericanas.

CARGAS GENÉTICAS

En 1950, H. J. Müller propuso el concepto de *carga genética* al referirse a la pérdida de cigotos debida a genes que se mantienen en las poblaciones mediante el equilibrio entre mutaciones y selección natural. Más en concreto propuso el concepto de *carga mutacional*. Ocho años después, Crow definió la carga genética como la disminución relativa del valor adaptativo o adecuación biológica promedio de una población con respecto al valor adaptativo que tendría si todos sus integrantes fueran portadores de genotipos con valor adaptativo óptimo. Expresado algebraicamente

$$L = \frac{w_{max} - \bar{w}}{w_{max}} \qquad [6.9]$$

donde L representa la carga genética, w_{max} el valor adaptativo óptimo y $\bar{w}$ el valor adaptativo promedio. En el caso de que $w_{max} = 1$

$$L = 1 - \bar{w}. \qquad [6.10]$$

La carga genética que proviene de genes mantenidos en una población por sobredominancia en adecuación biológica (véase Polimorfismos Genéticos) se denomina *carga de segregación*, para diferenciarla de la carga mutacional.

Considérese el caso de un gen letal recesivo cuyo heterocigoto tiene una adecuación biológica igual a la del homocigoto dominante.

Genotipo	Frecuencia	Adecuación Biológica	Contribuciones a la Carga
AA	p^2	1	0
Aa	$2pq$	1	0
aa	q^2	0	q^2

El valor de adecuación biológica promedio de la población será $p^2 \times 1 + 2pq \times 1 + q^2 \times 0 = p^2 + 2pq$ y la carga mutacional será q^2.

Generalizando, las contribuciones a la carga mutacional de un *locus* con dos alelos en una población panmíctica serán:

Tabla 4. Niveles de Consanguinidad de Algunas Poblaciones Latinoamericanas

Población	Período	Número de Matrimonios	Porcentaje				α	Fuente
			Tío-Sobrina Sobrino-Tía	Primos Primeros	Primos $1\frac{1}{2}$	Primos Segundos		
Argentina	1956-1957	51.391	0,03	0,75	0,10	0,24	0,00058	R. P.*
Brasil	1956-1957	212.090	0,06	2,63	0,81	1,32	0,00225	R. P.
Chile	1956-1957	28.596	0,07	0,80	0,29	0,15	0,00074	R. P.
Colombia	1956-1957	34.470	0,02	1,25	0,58	1,10	0,00119	R. P.
Cuba	1956-1957	2.277	0,00	0,53	0,26	0,04	0,00054	R. P.

* Registro Parroquial.

Nota: Reproducida en parte de Freira-Maia (1968).[45]

Genotipo	Frecuencia	Adecuación Biológica	Contribuciones a la Carga
AA	p^2	1	0
AB	$2pq$	$1 - hs$	$2pqhs$
BB	q^2	$1 - s$	sq^2

De modo que la carga mutacional total será $sq(2ph + q)$. En general, si h es muy pequeño, la carga será aproximadamente $sq^2 \sim \mu$, y si se aproxima a 1, $L \sim 2\mu$. De manera que la carga mutacional oscilará entre estos valores extremos y depende del valor de h.

Las contribuciones de los tres genotipos a la carga de mutación en una población endógama serán por otra parte

Genotipo	Frecuencia	Adecuación Biológica	Contribuciones a la Carga
AA	$p^2(1 - F) + Fp$	1	0
AB	$2pq(1 - F)$	$1 - hs$	$2pq(1 - F)hs$
BB	$q^2(1 - F) + Fq$	$1 - s$	$sq^2(1 - F) + sFq$

De modo que la carga total será:

$$L = 2pq(1 - F)hs + sq^2(1 - F) + sFq.$$

Esta ecuación puede escribirse también

$$L = [sq^2 + 2pqhs] + [sq - 2pqhs - sq^2]F \qquad [6.11]$$

y sustituyendo las cantidades entre corchetes por a_m y b_m, se obtiene:

$$L = a_m + b_m F. \qquad [6.12]$$

En una población panmíctica, donde $F = 0$,

$$L_p = a_m,$$

y en una población endógama, donde $F = 1$

$$L_e = a_m + b_m = sq.$$

El cociente

$$\frac{L_e}{L_p} = \frac{b_m}{a_m} + 1$$

ha servido de base a un extenso desarrollo teórico iniciado por Morton, Crow y Müller[44] destinado a diferenciar entre cargas genéticas de mutación y de segregación. Estos autores esperaban, mediante una estrategia

que se analizará a continuación, resolver la disputa entre balancistas y clasicistas (véase Antecedentes Históricos).

Es posible demostrar que la carga de segregación al igual que la de mutación es una función lineal del coeficiente de endogamia F. Tenemos en el caso de la carga de segregación.

Genotipo	Frecuencia	Adecuación Biológica	Contribuciones a la Carga
AA	$p^2(1-F)+pF$	$1-s$	$sp^2(1-F)+pF$
AB	$2pq(1-F)$	1	0
BB	$q^2(1-F)+qF$	$1-t$	$tq^2(1-F)+qF$

La carga total es:

$$L = [sp^2 + tq^2] + [sp + tq - sp^2 - tq^2]F, \qquad [6.13]$$

y si se sustituye de nuevo las expresiones entre corchetes por a_s y b_s

$$L = a_s + b_s F. \qquad [6.14]$$

Cuando $F = 0$ nuevamente

$$L_p = a_s$$

y cuando $F = 1$

$$L_e = a_s + b_s.$$

El cociente de ambas cargas genéticas de segregación es:

$$\frac{L_e}{L_p} = \frac{b_s}{a_s} + 1.$$

De acuerdo con Morton, Crow y Müller es posible en principio diferenciar entre cargas genéticas de mutación y cargas genéticas de segregación a base de los valores numéricos esperados de los cocientes:

$$\frac{L_e}{L_p}.$$

En efecto, sería de esperar en el caso de *loci* genéticos cuya variabilidad se mantenga por equilibrio entre mutaciones y selección natural (*loci* clásicos) que:

$$\frac{L_e}{L_p} = \frac{\mu/h}{2\mu}$$

es decir que el cociente sea al menos igual a $\frac{1}{2h}$. Si se está dispuesto a aceptar que h en promedio varía de 0,02 a 0,03, el cociente no debiera ser inferior a 15. Si h vale 0, es decir uno de los genes del *locus* dialélico es totalmente recesivo, el cociente debiera ser aún más alto. Específicamente:

$$\frac{L_e}{L_p} = \frac{\sqrt{\mu s}}{\mu} = \sqrt{\frac{s}{\mu}} \sim 100$$

si se considera que $\mu = 10^{-4}$.

En el caso de *loci* genéticos cuya variabilidad se mantenga por ventaja heterocigota (*loci* balanceados)

$$\frac{L_e}{L_p} = \frac{sp + tp}{sp^2 + tq^2} = \frac{\frac{2st}{s+t}}{\frac{st}{s+t}} = 2.$$

Sería de esperar, por lo tanto, que el valor del cociente fuera notablemente inferior.

Si bien desde el punto de vista teórico la estrategia de Morton, Crow y Müller es atractiva, por desgracia en la práctica no dio los resultados esperados. En numerosos estudios se ha tratado de estimar los cocientes

$$\frac{L_e}{L_p}$$

relativos a distintas poblaciones humanas, en especial utilizando estimadores de mortalidad. Sin embargo los valores obtenidos son en promedio cercanos a 5, 7, es decir, tienen valores que se encuentran casi exactamente entre los esperados para cargas de mutación y de segregación.

Se han postulado otros tipos de cargas genéticas como, por ejemplo, *la carga debida a la incompatibilidad, la carga sustitutiva*, y aun otras. No se analizarán estas cargas por las dificultades de su evaluación e interpretación.

7

CONSTITUCIÓN GENÉTICA Y MEDIO AMBIENTE

CONSIDERACIONES GENERALES

La manera en que la constitución genética humana se modifica por influencia del medio ambiente ha sido tema de prolongada disputa iniciada hace más de cien años y que todavía continúa. Por desgracia en varias oportunidades esta polémica se ha manifestado en términos vitriólicos y poco constructivos. A Francis Galton (véase Antecedentes Históricos) corresponde el mérito de haber sido el primero en llamar la atención sobre el hecho de que la variabilidad presente en las poblaciones humanas se debe a la interacción de las características innatas con las circunstancias medio ambientales en que ocurre el crecimiento y desarrollo de los individuos. Con posterioridad a Galton varios investigadores han descrito meticulosamente, y a veces con fatigadores detalles, la complejidad de dicha interacción. Sobre este punto se destacan los trabajos de Hogben[46] y Haldane.[47,48] Este último en particular se ha referido a la lógica con que debe enfocarse el problema. Lewontin[49] sostiene que el objeto de las investigaciones relacionadas con la interacción de la constitución genética con el medio ambiente es elucidar las causas de la plasticidad fenotípica. Por desgracia este objetivo, equivalente al análisis de las *normas de reacción* de un genotipo con diversos medio ambientes y de diferentes genotipos frente a un medio ambiente, es por el momento difícil de abordar. Se han realizado estudios de esta índole en animales de experimentación[50] y en vegetales.[51]

Debido a las complejidades inherentes al análisis de las causas de la plasticidad fenotípica se ha intentado abordar el problema haciendo una partición de las desviaciones fenotípicas individuales del valor fenotípico medio, es decir un análisis de varianza en vez de un análisis de causas. Es evidente que ambos análisis son diferentes y su objeto es dar, salvo contadas excepciones, respuesta a preguntas distintas. Los diferentes estimadores del componente genético de la variabilidad, obtenidos por el método de partición de varianza, tienen por lo tanto un uso restringido y están limitados temporal y espacialmente. En general son sólo útiles en el caso que no hay interacción entre los distintos genotipos y medio ambientes. Específicamente el análisis de varianza corresponde al análisis de causas cuando todos los genotipos varían en igual forma con respecto a diversos medio ambientes. Indicios preliminares sugieren, sin embargo, que esta coyuntura es poco común.[49]

Neel y Schull,[52] enfocando el problema desde un punto de vista teórico, mencionan la posibilidad de que dos genotipos que estén expuestos a dos medios diferentes originen seis respuestas fenotípicas. El número de respuestas posibles aumenta a medida que se considere un mayor

número de genotipos y medio ambientes. En el caso de diez genotipos y diez medio ambientes pueden originarse $7,09 \times 10^{144}$ respuestas posibles. La fórmula general para calcular el número de respuestas posibles en el caso de m genotipos independientes y n medio ambientes es

$$\frac{(mn)!}{m!n!} \cdot \qquad [7.1]$$

En esta fórmula se consideran los distintos genotipos subyacentes a una característica de variación continua, como estatura, presión arterial o inteligencia. Si se consideran simultáneamente varias características, el número de respuestas aumenta aun más y se puede calcular mediante la fórmula

$$\frac{\left((mn)!\right)^k}{m!n!k!} \qquad [7.2]$$

donde m y n tienen el mismo significado que en [7.1] y k representa el número de características consideradas.

En lo que sigue se presentan algunos modelos de herencia de características de variación continua, basados en el método de la partición de la varianza fenotípica, sin entrar en detalles sobre la genética formal de sistemas poligénicos. El lector interesado los encontrará en el libro "Curso Básico de Genética Humana" de Rothhammer y Cruz-Coke.

EL MODELO CLÁSICO DE HERENCIA POLIGÉNICA

La *determinación genética* de una característica se expresa por el cociente entre la *varianza genética*, V_G, y la *varianza fenotípica total*, V_F, o sea:

$$DG = \frac{V_G}{V_F} \cdot \qquad [7.3]$$

A su vez la varianza genética se puede subdividir en una *varianza aditiva*, V_A, y en una *varianza residual*, V_R, es decir:

$$V_G = V_A + V_R \, . \qquad [7.4]$$

Además se puede definir la *heredabilidad* por el cociente de la varianza genética aditiva y la varianza fenotípica total; se la designa por h^2

$$h^2 = \frac{V_A}{V_F} \cdot \qquad [7.5]$$

La determinación genética también se denomina *heredabilidad en sentido amplio* y es siempre igual o mayor a la heredabilidad ahora definida y que también se llama *heredabilidad en sentido restringido* (véase Falconer[53]).

La varianza residual, V_R, puede a su vez subdividirse en una varianza debida a los efectos de dominancia y una varianza debida a la epistasis que puede haber entre los distintos genes que participan en el carácter objeto de estudio. Es decir:

$$V_R = V_D + V_I \cdot \qquad [7.6]$$

La varianza fenotípica total, V_F, abarca además de la varianza genética, V_G, a la *varianza medio ambiental*, V_{MA}

$$V_F = V_G + V_{MA} \cdot \qquad [7.7]$$

De acuerdo con Cavalli-Sforza y Bodmer[28] la varianza medio ambiental puede a su vez subdividirse en una *varianza individual*, V_{IND}, que es la que caracteriza a los individuos pertenecientes a una familia, una *varianza familiar*, V_{FAM}, que caracteriza a diferentes familias de un mismo nivel socioeconómico, una *varianza socioeconómica*, V_{SE}, característica de los distintos niveles socioeconómicos dentro de un grupo étnicocultural y, por fin, una *varianza étnicocultural*, V_{EC}, que caracteriza a los distintos grupos étnicoculturales.

Lo expuesto demuestra de modo fehaciente que el problema de evaluar las contribuciones de la constitución genética y el medio ambiente a la variación fenotípica es complejísimo. Hay que tener presente que el modelo presentado no representa por el momento más que una aproximación idealizada a la realidad. Es posible, además, que aparte de las contribuciones medio ambientales y genéticas, haya factores aleatorios que determinan la aparición de una característica. Esto implica que haya un cierto grado de indeterminismo o "ruido" en el desarrollo de los caracteres bajo consideración. Es evidente que es preciso también mencionar los errores de medición que pueden desviar los estimadores de varianza en el caso que sean sistemáticos. Hasta el momento se ha considerado que si la determinación genética de una característica asciende por ejemplo al 60%, el 40% restante de la varianza se debe a factores medio ambientales, sencillamente por substracción. Sin embargo, la estimación separada, utilizando el método de los conjuntos familiares, de las contribuciones genéticas y medio ambientales, no ha proporcionado los resultados esperados. Al sumar las contribuciones genéticas y medio ambientales (estimadas independientemente) a la varianza total de presión sanguínea en una población de Detroit, Schull (comunicación personal) ha obtenido cifras inferiores al 100%. Estos resultados podrían indicar la influencia de los factores antes mencionados y se representan por e.

Finalmente, la interacción genético-medio ambiental a que nos hemos referido ya, puede en principio ser incorporada a la varianza medio ambiental en el modelo general que se ha estado considerando. Si se designa esta varianza por V_{GME}, podríamos escribir:

$$V_F = V_A + V_D + V_I + V_{IND} + V_{FAM} + V_{SE} + V_{EC} + V_{GME} + e. \qquad [7.8]$$

Las serias limitaciones del método de la partición de varianza aconsejan cautela en el uso de estimadores basados en este método. Se presentarán no obstante varias estrategias metodológicas elaboradas para disecar algunas de las contribuciones medio ambientales y genéticas a la variabilidad fenotípica.

ALGUNOS MÉTODOS PARA ESTIMAR LA HEREDABILIDAD Y LA DETERMINACIÓN GENÉTICA

Los métodos más comúnmente utilizados son:

1) Estudios con mellizos. Estos abarcan la comparación de mellizos monocigóticos con dicigóticos criados juntos y por separado.

2) Estudios de hijos adoptivos. En este caso el método consiste en comparar los hijos adoptivos con sus padres adoptivos con quienes se supone que comparten el ambiente, y los hijos de los padres adoptivos que comparten con sus padres el medio ambiente y parte de la constitución genética.

3) Estudios familiares. Estos se basan en la comparación de los hijos entre sí, y con sus padres y abuelos. Las relaciones que existen entre hermandades, y entre padres e hijos, se expresan comúnmente por medio de coeficientes de correlación.

4) Estudios basados en conjuntos familiares. En este método se destacan las relaciones familiares horizontales, a diferencia del método anterior en que se hace hincapié en las relaciones familiares verticales.

Es preciso hacer notar que la mayor parte de estos métodos han sido elaborados por geneticistas, de modo que la estrategia ha consistido en partir de la hipótesis de que una característica está determinada por el medio ambiente, y rechazar luego esta hipótesis medio ambientalista, tomando como base un juicio probabilístico, en favor de una hipótesis genética alterna.

Todos estos métodos, aparte de los problemas discutidos en relación con la partición de varianza tienen a la vez ventajas y desventajas. Resulta por lo tanto difícil recomendar alguno en especial. El método a emplear dependerá en gran parte de la característica cuya determinación genética se desea estimar. En general, la comparación de mellizos monocigóticos y dicigóticos criados juntos y por separado parece un método aceptable, pero por desgracia es difícil recopilar una muestra lo bastante extensa. El método de los hijos adoptivos resulta igualmente apropiado; sin embargo en pocos casos se tiene información sobre los padres biológicos de los hijos adoptivos, y por otra parte, las agencias encargadas de coordinar las adopciones se esfuerzan para que los niños sean adoptados por familias de condiciones económicas y culturales similares a las de sus padres biológicos, lo que tiende a reducir las contribuciones medio ambientales a la varianza fenotípica.

Los estimadores de determinación genética obtenidos a partir de correlaciones familiares verticales pueden resultar desvirtuados por varios motivos, entre ellos los cambios en las condiciones ambientales a que han estado expuestos padres, hijos o abuelos. Resulta por el momento más conveniente recurrir a otros métodos, como el de conjuntos familiares, en que se destacan las relaciones familiares horizontales.

UTILIZACIÓN DE MELLIZOS MONOCIGÓTICOS Y DICIGÓTICOS PARA ESTIMAR LA DETERMINACIÓN GENÉTICA

Los mellizos monocigóticos, como su nombre indica, resultan de la fisión de un cigoto u óvulo fecundado, mientras los mellizos dicigóticos provienen de dos cigotos, es decir, de dos óvulos fecundados por dos espermios diferentes. Como consecuencia de su origen, los mellizos monocigóticos son genéticamente idénticos, lo que implicaría que las diferencias que se observan entre ellos se deben a la influencia del medio ambiente.

Por otra parte, los mellizos dicigóticos comparten, en promedio, la mitad de las características hereditarias, y por lo tanto, es de esperar que no se asemejen entre sí más que dos hermanos. De acuerdo con lo expuesto sería factible obtener un estimador de la determinación genética de una característica restando la varianza entre mellizos monocigóticos, V_{MM}, que se supone es medio ambiental, de la varianza entre mellizos dicigóticos, V_{MD}, que hemos supuesto medio ambiental y genética a la vez, y luego expresar el resultado en función de la varianza entre mellizos dicigóticos, es decir

$$H = \frac{V_{MD} - V_{MM}}{V_{MD}}. \qquad [7.9]$$

Es importante hacer notar que la cantidad H no equivale exactamente a la heredabilidad, en el sentido amplio, definida anteriormente.

Se ha sostenido que los mellizos monocigóticos tienen más probabilidades de compartir ciertas condiciones medio ambientales por sus semejanzas morfológicas, de carácter, de edad y de sexo, entre otras. Esto traería como consecuencia que la varianza entre mellizos monocigóticos podría incluir contribuciones del medio ambiente y los estimadores de determinación genética obtenidos aparecerían abultados. Para contrarrestar este efecto se han comparado mellizos monocigóticos criados juntos y por separado.

ESTIMACIÓN DE LA DETERMINACIÓN GENÉTICA A PARTIR DE ESTUDIOS CON HIJOS ADOPTIVOS

Una estrategia similar a la comparación de mellizos monocigóticos criados en el mismo hogar o en hogares separados, se ha seguido contrastando las correlaciones entre padres e hijos adoptivos con las correlaciones entre padres e hijos biológicos. Por ejemplo, Neel y Schull[52] proporcionan información sobre estas correlaciones para los resultados de dos tests de inteligencia (véase la Tabla 5).

LA OBTENCIÓN DE ESTIMADORES DE LA DETERMINACIÓN GENÉTICA A PARTIR DE CORRELACIONES FAMILIARES

Fisher,[54] en su trabajo clásico sobre la correlación entre parientes bajo la suposición de herencia mendeliana (véase Antecedentes Históricos), demostró que el coeficiente de correlación entre padres e hijos es igual a

Tabla 5. Correlaciones (r) Entre los Coeficientes de Inteligencia de Padres e Hijos Adoptivos y Padres e Hijos Biológicos

	Padres Hijos Adoptivos		Padres Hijos Biológicos		Test	Referencia
	r	N	r	N		
Padre	0,07	178	0,45	100	MA	Burks (1928)
Madre	0,19	204	0,46	105	MA	Burks (1928)
Padre	0,15	178	0,51	175	Otis	Leahy (1935)
Madre	0,20	186	0,51	191	Otis	Leahy (1935)

Nota: Reproducido en parte de Neel y Schull (1954).[52]

$$r_{ph} = \frac{\frac{1}{2}V_A}{V_F} \qquad [7.10]$$

y que la correlación entre hermanos es:

$$r_h = \frac{\frac{1}{2}V_A + \frac{1}{4}V_D}{V_F} . \qquad [7.11]$$

Cada una de estas correlaciones tienen un valor máximo de 0,5 cuando la varianza debida a dominancia y la varianza medio ambiental son iguales a 0. Estas fórmulas permiten estimar la heredabilidad de una característica basándose en correlaciones entre padres e hijos y hermanos.

Si se multiplican los dos términos de la primera ecuación por 2 y ambos términos de la segunda ecuación por 4, y a continuación se resta la primera de la segunda, se obtiene

$$2\left[\frac{\frac{1}{2}V_A}{V_F}\right] = \frac{V_A}{V_F}$$

$$4\left[\frac{\frac{1}{2}V_A + \frac{1}{4}V_D}{V_F}\right] = \frac{2V_A + V_D}{V_F}$$

$$\frac{2V_A + V_D}{V_F} - \frac{V_A}{V_F} = \frac{2V_A}{V_F} + \frac{V_D}{V_F} - \frac{V_A}{V_F}$$

$$\frac{2V_A}{V_F} + \frac{V_D}{V_F} - \frac{V_A}{V_F} = \frac{V_A + V_D}{V_F} = DG$$

$$DG = 4r_h - 2r_{ph}. \qquad [7.12]$$

EL MÉTODO DE LOS CONJUNTOS FAMILIARES

El método de conjuntos familiares para estimar la heredabilidad en el sentido restringido se enfocará en relación con un tipo específico de conjunto familiar, pero el procedimiento puede hacerse extensivo con facilidad a casos en que el conjunto sea más numeroso o bien las relaciones familiares sean distintas.

Considérese, siguiendo a Schull (comunicación personal) un conjunto familiar que consista de un caso índice (I) (el *propositus*) obtenido al azar de una población panmíctica, uno de sus hermanos (H), un primo hermano (P) y un individuo no emparentado elegido al azar (R) cuya edad y sexo sean iguales al del caso índice. Las razones de la elección de este conjunto pueden encontrarse en Schull y colaboradores.[85] Brevemente, este conjunto proporciona estimadores de heredabilidad que contienen correcciones automáticas para edad, sexo y medio ambiente. Considérese una muestra al azar de observaciones obtenidas de I, H, P y R; la regresión múltiple de I en H, P y R está dada por:

$$X_I = \alpha + \beta_H X_H + \beta_P X_P + \beta_R X_R + e. \qquad [7.13]$$

Los coeficientes de regresión parcial β se obtienen:

$$\begin{bmatrix} \beta_H \\ \beta_P \\ \beta_R \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} CV_{HH} & CV_{HP} & CV_{HR} \\ CV_{HP} & CV_{PP} & CV_{PR} \\ CV_{HR} & CV_{PR} & CV_{RR} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} CV_{IH} \\ CV_{IP} \\ CV_{IR} \end{bmatrix} \qquad [7.14]$$

donde CV_{HP}, por ejemplo, simboliza la covarianza entre el hermano y el primo hermano de los *propositi*.

Cada término del lado derecho de la ecuación [7.14] puede expresarse en términos de la varianza aditiva (V_A), de dominancia (V_D) y medio ambiental (V_{MA}) de la siguiente manera:[28]

$$\begin{aligned} CV_{HH} &= CV_{PP} = CV_{RR} = V_A + V_D + V_{MA} \\ CV_{HP} &= CV_{IP} = V_A/8 \\ CV_{HR} &= CV_{PR} = CV_{IR} = 0 \\ CV_{IH} &= V_A/2 + V_D/4. \end{aligned}$$

Después de efectuar algunas operaciones algebraicas sencillas la ecuación [7.14] queda reducida a

$$h^2 = V_A/(V_A + V_D + V_{MA}) = V_A/V_F$$

$$\begin{bmatrix} \beta_H \\ \beta_P \\ \beta_R \end{bmatrix} = 1/(1 - (h^2/8)^2) \begin{bmatrix} h^2/2 - (h^2/8)^2 + V_D/4(V_A + V_D + V_{MA}) \\ h^2/8 - (h^2/4)^2 - h^2 V_D/32(V_A + V_D + V_{MA}) \\ 0 \end{bmatrix}$$

donde V_M es la varianza medio ambiental y h^2 la heredabilidad.

A su vez la ecuación reducida da origen a

$$\begin{aligned} \beta_H &= (h^2/2 - (h^2)^2/64 + y/4)/(1 - (h^2)^2/64) \\ \beta_P &= (h^2/8 - (h^2)^2/16 - h^2 y/32)/(1 - (h^2)^2/64), \end{aligned}$$

donde y es meramente una forma económica de escribir $V_D/(V_A + V_D + V_{MA})$.

Al insertar en la segunda el valor de y obtenido de la primera ecuación resulta:

$$h^2 = \frac{8\beta_P}{1 - \beta_H} \quad \text{o bien} \quad h^2 = \frac{8\hat{\beta}_P}{1 - \hat{\beta}_H}, \qquad [7.15]$$

donde $\hat{h}^2$, $\hat{\beta}_P$ y $\hat{\beta}_H$ son los estimadores de los parámetros en cuestión. La varianza del estimador de h^2 puede demostrarse (Chakraborty, comunicación personal) que es igual a

$$V(\hat{h}^2) = \frac{64(1 - \hat{\beta}_H)^2 V(\hat{\beta}_P) + 64\beta_P^2 \operatorname{Var} \beta_H + 128\beta_P(1 - \beta_H) \operatorname{Cov}(\beta_H \beta_P)}{(1 - \hat{\beta}_H)^4} \; * \qquad [7.16]$$

* La fundamentación de esta fórmula aparecerá en breve en otra parte.

8

FACTORES EVOLUTIVOS ESTOCÁSTICOS

EL CONCEPTO DE DERIVA GENÉTICA

En un capítulo previo (véase Mutaciones y Selección Natural) se analizó el efecto que algunos factores evolutivos direccionales, específicamente las mutaciones y la selección natural, tienen sobre los cambios de la frecuencia génica en una población de una generación a la siguiente. Nos referiremos a continuación al efecto de los factores evolutivos estocásticos. En 1921, Hagedoorn y Hagedoorn observaron que el número de individuos destinados a ser los progenitores de una nueva generación es por lo general menor que el número de individuos que forman la especie. Concluyeron que algunos genes se pierden al azar como consecuencia de este hecho, originando una reducción de la variabilidad genética potencial incluso en ausencia de la selección natural. Estos geneticistas holandeses observaron que:

"El grupo de individuos elegidos al azar para integrar la generación parental es en general, pero siempre ocasionalmente, menor, en forma sustancial, que el número de individuos de su especie. En cada caso en que individuos excepcionales que son portadores de genes anormales o carecen de genes normales comunes a la mayoría sean excluidos por azar de la generación parental, la variabilidad total disminuye".

Los Hagedoorn se limitaron a presentar el concepto en forma intuitiva sin precisarlo de manera adecuada. Fisher,[56] quien denominó el fenómeno *efecto de Hagedoorn,* y en fecha posterior Wright,[57] que lo denominó *deriva genética aleatoria,* elaboraron las primeras aproximaciones a una solución matemática del problema. En 1955, Motoo Kimura publicó la solución completa para el caso de sistemas multialélicos.

UN PEQUEÑO EXPERIMENTO QUE ILUSTRA LA DERIVA

Con el objeto de ilustrar el efecto de la deriva genética aleatoria (o simplemente deriva genética) haremos un pequeño experimento. Comiéncese considerando un lugar genético con dos alelos, A y B, y para simplificar el experimento sin pérdida de generalidad, imagínese un conjunto de gametos, en vez de una población de individuos. Con anterioridad (véase Poblaciones Mendelianas y la Ley de Hardy-Weinberg) se ha demostrado que la unión al azar de gametos es equivalente al apareamiento al azar o panmixia.

Prosiguiendo se tienen 2 tipos de gametos, el de los que contienen el gen A y que se representará por bolillas rojas y el de los que contienen el gen B y que se representará por bolillas negras. Se comenzará

con un conjunto de 100 gametos, 50 que contienen el gen *A*, representados por 50 bolillas rojas, y 50 que contienen el gen *B*, representados por 50 bolillas negras. Estos gametos simbolizan una población de 50 individuos, en la cual las frecuencias génicas, *p* de *A* y *q* de *B* son 0,50. Se extraen luego 10 bolillas al azar y observamos que 4 son rojas y 6 son negras, de modo que, en la primera generación, las frecuencias génicas *p* y *q* de los genes *A* y *B* serán 0,40 y 0,60 respectivamente. Esta generación dará origen a la siguiente, y se repetirá el experimento y de nuevo sacaremos 10 bolillas del conjunto de gametos, esta vez constituido por 40 bolillas rojas y 60 bolillas negras, debido a que las frecuencias de *A* y *B* son 0,40 y 0,60 respectivamente. Se observa que entre las 10 se obtuvieron 6 rojas y 4 negras. Por lo tanto, las frecuencias de los genes *A* y *B* en la segunda generación serán 0,60 y 0,40.

Si se siguiera repitiendo este proceso llegaría un instante en que, o bien todas las bolillas extraídas serían rojas o bien todas serían negras. En este momento el gen *A* o el gen *B* se habrían fijado en la población imaginaria y ya no cabría esperar ningún cambio posterior, salvo que hubiera un aporte de genes nuevos a esa población, ya sea por mutaciones o por flujo génico, es decir, por inmigración (véase la Fig. 11).

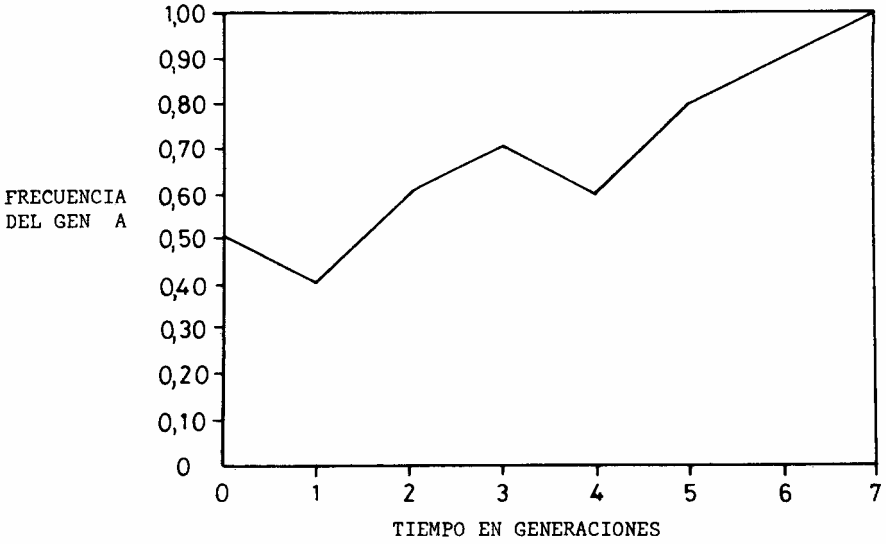

Fig. 11. Gráfico que exhibe los resultados de un experimento para ilustrar la deriva genética.

PREDICCIÓN DE LOS EFECTOS DE LA DERIVA

En teoría es simple predecir la distribución de las frecuencias génicas después de una generación utilizando la expansión binomial. Se puede, por ejemplo, calcular la probabilidad con que es de esperar se hallen en la primera generación de una población imaginaria los genes de la generación parental. Analícese el caso de una población constituida por 2 individuos, o más bien, 4 gametos que pertenecen a un lugar genético con 2 alelos, *A* y *B*. Las probabilidades de que en la primera

generación estén presentes las distintas combinaciones de genes A o B, suponiendo que estos genes tienen en la generación parental frecuencias p y q, se obtiene mediante la fórmula

$$Pr = \frac{k!}{(k-r)!r!}p^r q^{n-r} \qquad [8.1]$$

donde r es el número de genes de un mismo tipo (A o B) que es de esperar se hallen presentes y k es el número total de gametos (en el ejemplo 4).

Sustituyendo en esta fórmula los valores de k y r, y suponiendo que en la generación parental la frecuencia p de A y la q de B sean iguales a 0,50, se obtiene el valor de 0,0625. La probabilidad de que 3 genes sean de un tipo y uno del otro es, haciendo las sustituciones correspondientes, de 0,25, y por fin, la probabilidad de que se encuentren 2 genes A y 2 genes B es de 0,375. El cálculo de las probabilidades de que estén presentes los 2 tipos de genes en las generaciones sucesivas se complica gradualmente, y en la práctica resulta difícil obtener resultados correctos por el procedimiento empleado. Sin embargo, es perfectamente posible calcular las distribuciones mediante computadores electrónicos.

Kimura,[58] obtuvo la solución matemática completa para hacer predicciones sobre la distribución de frecuencias génicas después de n generaciones. Las ecuaciones de Kimura son en extremo complejas y su presentación cae fuera de los alcances de esta monografía. La probabilidad de fijación o pérdida de un gen incrementa con el tiempo, y sólo se acerca al valor máximo después de un lapso prolongado. Kimura obtuvo la siguiente aproximación de la proporción de poblaciones en que se podría esperar la fijación de un gen en función del tiempo, t, medido en generaciones y con una frecuencia inicial p_0 del gen A

$$P(t, p_0) = 1 - 6p_0(1-p_0)e^{-t/2N} \qquad [8.2]$$

donde N es el tamaño poblacional.

Ewens[60] propone la siguiente fórmula para obtener el *tiempo promedio de fijación*, T, en generaciones

$$T = 4N[-p_0 \log_e p_0 + (1-p_0)\log_e(1-p_0)]. \qquad [8.3]$$

La expresión entre corchetes es igual a 0,69 para valores de p igual a 0,50. En este caso, T, el tiempo promedio de fijación, es $2,8\ N$, donde N representa nuevamente el tamaño de la población. Para valores de p menores, T disminuye. Por ejemplo, para p igual 0,005, T es igual a $0,03\ N$. En resumen, se puede decir que el tiempo promedio de fijación de un gen depende de la frecuencia génica inicial y del tamaño de la población. Como primera aproximación supóngase que el tiempo promedio de fijación, y sin que haya mutación, selección natural ni flujo génico, es aproximadamente de $2N$.

LA PROBABILIDAD DE FIJACIÓN DE UN GEN MUTANTE

En un capítulo previo (véase Mutación y Selección Natural) se ha considerado el efecto que tienen las mutaciones sobre los cambios de

la frecuencia génica en poblaciones de tamaño ilimitado. Es interesante analizar el destino de un mutante en una población de tamaño finito. Si, por ejemplo, se considera una tasa de mutación de 10^{-6} y una población de 10.000 individuos, cabría esperar que apareciera uno de estos genes mutantes cada 1.500 años. Por otra parte, la probabilidad de que se repita exactamente la misma mutación es remota, a pesar de que ciertos experimentos hechos con el bacteriófago T4 parecen indicar que, en ciertos lugares de la molécula de ácido desoxirribonucleico, las mutaciones son más frecuentes.

La probabilidad de que finalmente se produzca la fijación de un gen mutante en una población de tamaño reducido dependerá de varios factores. Para hacer los cálculos correspondientes es preciso conocer en primer lugar el valor selectivo del heterocigoto, porque durante una parte importante de la vida del gen, éste permanecerá en estado heterocigoto. El destino de un gen mutante único fue estudiado primero por Fisher[56] y más adelante por Kimura.[59] La probabilidad de fijación P será función de p_0 la frecuencia inicial, de s, el coeficiente de selección del heterocigoto y de N, el tamaño de la población. Si se supone una frecuencia inicial de $p_0 = \frac{1}{2N}$, la probabilidad de fijación será igual a:

$$P\left(\frac{1}{2N}\right) = \frac{1 - e^{-2s}}{1 - e^{-4Ns}}. \qquad [8.4]$$

Esta fórmula no es válida si $s = 0$, puesto que en ese caso

$$P(p_0) = p_0. \qquad [8.5]$$

DERIVA GENÉTICA EN POBLACIONES SUBDIVIDIDAS

Hasta ahora se han hecho predicciones generales sobre la distribución de frecuencias génicas esperadas después de n generaciones en poblaciones de tamaño finito. A continuación se analizará el efecto de la deriva genética en una población subdividida.

Comiéncese considerando el caso de una población dividida en k subpoblaciones discretas, cada una con frecuencias génicas distintas para dos alelos A y B, con el mismo número de individuos y en equilibrio de Hardy-Weinberg. Se tiene entonces,

Población	Frecuencia Génica	Frecuencias Genotípicas		
		AA	AB	BB
1	p_1	p_1^2	$2p_1q_1$	q_1^2
2	p_2	p_2^2	$2p_2q_2$	q_2^2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
k	p_k	p_k^2	$2p_kq_k$	q_k^2

El promedio $\bar{p}$ de la frecuencia del gen A en la población total es:

$$\bar{p} = \frac{\Sigma p_i}{k} \qquad [8.6]$$

y la varianza de la frecuencia génica en la población total es:

$$\sigma^2 = \frac{\Sigma p_i^2}{k} - \bar{p}^2. \qquad [8.7]$$

La frecuencia promedio de heterocigotos AB es:

$$\bar{H} = \frac{\Sigma(2p_i q_i)}{k}$$

$$\bar{H} = 2\frac{\Sigma p_i}{k} - 2\frac{\Sigma p_i^2}{k}$$

$$\bar{H} = 2(\bar{p} - \bar{p}^2 + \bar{p}^2 - \frac{\Sigma p_i^2}{k})$$

$$\bar{H} = 2(\bar{p} - \bar{p}^2 - \sigma^2)$$

$$\bar{H} = 2(\bar{p}\bar{q} - \sigma^2). \qquad [8.8]$$

Utilizando la ecuación [8.7] se puede reescribir la ecuación [8.8] de la siguiente forma:

$$\bar{H}(AB) = 2\bar{p}\bar{q}(1 - \frac{\sigma^2}{\bar{p}\bar{q}}). \qquad [8.9]$$

Por otra parte, la frecuencia promedio de los homocigotos será igual a

$$\bar{H}(AA) = \bar{p}^2 + \sigma^2 \qquad [8.10]$$

$$\bar{H}(BB) = \bar{q}^2 + \sigma^2. \qquad [8.11]$$

Se advierte que en la población total subdividida hay una deficiencia de heterocigotos igual a

$$\frac{\sigma^2}{\bar{p}\bar{q}}.$$

Esta cantidad es una medida directa de la heterogeneidad entre las subpoblaciones que integran una población total bajo el efecto de la deriva genética. Es interesante notar que esta cantidad se denomina *varianza estandarizada o de Wahlund*, y equivale a F, el coeficiente de endocruzamiento (véase Endogamia) y a f, el coeficiente de parentezco si se prescinde del aporte de mutaciones que pueda haber ocurrido.

La varianza de Wahlund aumenta con el tiempo, y es posible establecer, cuando el número de generaciones es pequeño con relación a N, que

$$\frac{\sigma^2}{\bar{p}\bar{q}} \sim \frac{t}{2N}. \qquad [8.12]$$

Sewall Wright fue el primero que llamó la atención sobre la posible importancia evolutiva derivada de la subdivisión de una población en grupos parcialmente aislados. Wright sugirió que la subdivisión puede acelerar el proceso evolutivo: (1) favoreciendo la adaptación a nichos ecológicos locales, (2) incrementando la variabilidad genética al permitir el establecimiento de genotipos con distinta adecuación darwiniana en diferentes nichos ecológicos, y (3) favoreciendo nuevas combinaciones favorables de genes.

MODELOS DE ESTRUCTURA POBLACIONAL

Se han diseñado varios modelos teóricos para predecir la variabilidad genética esperada en una población subdividida y parcialmente aislada bajo el efecto de las fluctuaciones al azar de las frecuencias génicas determinadas por el tamaño finito de las subpoblaciones y bajo el efecto amortiguador del flujo génico existente entre ellas. El modelo más simple propuesto por S. Wright en 1943 se denomina *modelo insular*, y describe una población dividida en subpoblaciones, cada una de tamaño N. En cada generación cada subpoblación recibe una proporción m de sus genes de un acervo común de genes que se supone es de tamaño infinito y de frecuencias génicas constantes, mientras que una proporción $1 - m$ de sus genes proviene de la generación anterior de la misma subpoblación. La varianza genética en las condiciones de este modelo aumenta debido a la deriva genética y es contrarrestada por el flujo génico hasta que finalmente alcanza un estado de equilibrio en que se cumple:

$$f = \frac{\sigma^2}{\bar{p}\bar{q}} = \frac{1}{1 + 4Nm}, \qquad [8.13]$$

donde f es el coeficiente de parentesco y

$$\frac{\sigma^2}{\bar{p}\bar{q}}$$

es la varianza estandarizada de Wahlund.

Por ser el modelo insular francamente irrealista, pronto se propusieron otros: por Wright en 1943, 1946 y 1951;[61-63] por Malécot en 1945, 1950 y 1967;[64,65,66] por Kimura y Weiss en 1964[67] y por Bodmer y Cavalli-Sforza en 1968.[68] La innovación adoptada en estos modelos consiste sobre todo en que se considera la distancia que separa a las subpoblaciones, a diferencia del modelo insular, en que cada subpoblación recibe el mismo aporte de genes que las restantes. Se pueden clasificar los modelos anteriormente mencionados en dos tipos: (1) uno *continuo*, en que la densidad de población es constante en cada punto del área habitada, y (2) otro *discontinuo* en que las subpoblaciones están localizadas en los puntos de intersección de un enrejado imaginario. De ambos tipos de modelos hay por lo menos dos versiones, (1) una unidimensional en que las subpoblaciones están localizadas en una línea recta y (2) una versión bidimensional en que están localizadas en una superficie. El modelo continuo se denomina de *"aislamiento por distancia"*, y el modelo discontinuo es designado de *"paso de piedra en piedra"*. En el modelo continuo la densidad de población por área reemplaza a N, el tamaño de población de cada subpoblación, y la densidad tipo de las distancias entre los lugares de nacimiento de padres e hijos, reemplaza a m. Se supone que esta distribución es normal. De acuerdo con Malécot,[65] en el modelo continuo unidimensional el coeficiente promedio de parentesco entre vecinos es, en equilibrio,

$$f_0 = \frac{1}{1 + 4\sigma\delta\sqrt{2b}}, \qquad [8.14]$$

donde b representa el coeficiente de retorno al equilibrio, δ la densidad y σ la desviación tipo de las distancias entre los lugares de nacimiento de padres e hijos.

La versión unidimensional del modelo discontinuo considera que cada población consta de N individuos, contribuyendo cada subpoblación una fracción de $\frac{m}{2}$ individuos a las dos vecinas. En su versión bidimensional esta fracción es de $\frac{m}{4}$. En el modelo discontinuo, N reemplaza a δ y el coeficiente promedio de parentesco entre subpoblaciones es:

$$f_0 = \frac{1}{1 + 4Nb\sqrt{1 + \frac{2m}{b}}} \cdot \qquad [8.15]$$

Bodmer y Cavalli-Sforza[68] elaboraron un tercer tipo de modelo que es bastante más realista que los considerados antes y que se denomina de *"las matrices migracionales"*. En este modelo las subpoblaciones pueden ser de distinto tamaño e intercambiar individuos en distintas proporciones. Además se puede considerar la inmigración de individuos desde las poblaciones marginales a la población subdividida. De acuerdo con Bodmer y Cavalli-Sforza[68] el equilibrio se establece cuando

$$f = \frac{\sigma^2}{\bar{p}\bar{q}} = 4V_\theta \qquad [8.16]$$

donde V_θ representa la varianza de las transformaciones angulares de las frecuencias génicas que se pueden obtener a partir de una matriz estocástica que resume toda la información migratoria. La matriz estocástica migratoria permitiría predecir en cada generación la variabilidad genética en una población subdividida. Estos valores esperados, expresados en frecuencias génicas, pueden compararse con los valores observados obtenidos por medio del análisis de genes marcadores. Este modelo, como los demás, se basa en el supuesto que la diversificación genética es contrarrestada por el flujo génico entre las poblaciones, mutaciones recurrentes y selección de tipo lineal. Cabe mencionar que la estructura migratoria se supone constante a lo largo del tiempo.

TAMAÑO DE POBLACIÓN EFECTIVO

Se ha supuesto hasta ahora que (1) N, el tamaño de la población no cambia con el tiempo, (2) que las generaciones son discretas y (3) que los dos sexos contribuyan en igual medida a la generación siguiente. No cabe duda que estos supuestos son poco realistas en el caso de poblaciones humanas. Resulta, por lo tanto, esencial darle una mayor generalidad a los modelos, de modo que no nos veamos obligados a hacer estas suposiciones. El problema se resuelve al menos en parte, definiendo un *tamaño poblacional efectivo*, N_e. El tamaño poblacional efectivo es aquel tamaño de población que da origen a oscilaciones al azar de las frecuencias génicas similares a las que originaría el tamaño de población N, en el caso que los supuestos arriba enumerados se cumplieran. En el caso que estos no se cumplan, N, el tamaño de la población que estima mediante un censo de población sobreestimaría a N_e, el tamaño efectivo, de modo que este último será siempre menor que N.

En el caso que N varíe de generación en generación, N_e es igual a:

$$N_e = \frac{k}{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} + \ldots + \frac{1}{N_k}} \cdot \qquad [8.17]$$

que corresponde a la media armónica de los tamaños de población en distintos instantes.

Un caso especial de variación del tamaño de población es el llamado *efecto de fundador* o *efecto de cuello de botella*. En esta situación un grupo muy escaso de individuos da origen a una nueva población. Durante la mayor parte de su evolución el hombre vivió en grupos relativamente pequeños, cuya existencia dependió primordialmente de la caza y de la recolección. Este tipo de economía impone límites al tamaño de las comunidades humanas. Al exceder cierto umbral numérico, es posible que una o dos familias emigren y funden una nueva comunidad. Los descendientes de estas familias pueden presentar frecuencias génicas diferentes de las de la población que les dio origen, puesto que los emigrantes no serán portadores de ciertos genes presentes en la generación parental.

El tamaño efectivo de la población, en el caso de que haya generaciones sobrepuestas, se calcula de acuerdo con Nei e Imaizumi[69]

$$N_e = tN_M \qquad [8.18]$$

en donde t es la media de la edad de reproducción (en años) y N_M es el número de individuos que alcanzan la edad reproductiva en cada año. Por último, en caso que los sexos contribuyan en diferente proporción a la generación siguiente

$$N_e = \frac{4MF}{M+F} . \qquad [8.19]$$

Sin duda es probable que las tres situaciones analizadas, es decir, fluctuaciones en el tamaño de población, generaciones superpuestas y contribuciones desproporcionadas de un sexo, ocurran en forma simultánea.

En este caso es conveniente calcular tres tamaños de población efectivos, N_e, a partir de las fórmulas dadas, y luego hallar la media de estos valores.

9

ESTIMACIÓN DE FRECUENCIAS GÉNICAS

ESTADÍSTICA Y GENÉTICA DE POBLACIONES

El desarrollo de la Genética de Poblaciones Humanas ha estado íntimamente asociado al desarrollo de la estadística desde principios de siglo. Prominentes geneticistas de poblaciones, tales como Galton, Pearson, Fisher, Haldane y Wright, entre otros, contribuyeron decididamente a echar los cimientos de la teoría estadística. A Galton, por ejemplo, se debe el concepto de regresión al promedio, y Pearson inventó el chi-cuadrado. Las contribuciones de Fisher a la estadística son, por otra parte, numerosas y ampliamente conocidas y Haldane en 1941, al encontrarse trabajando en problemas de ligamento al cromosoma *X*, usó por primera vez en biología una ecuación de grado 22. Lo anterior se explica debido a que las matemáticas y la estadística son fundamentales para el estudio de la genética de poblaciones humanas, ya que éstas no pueden ser objeto de manipulación por parte del investigador. Normalmente éste se ve en el caso de analizar datos de experimentos "naturales" a diferencia del geneticista experimental, que está en condiciones de planear experimentos controlados.

Es fundamental para resolver esta dificultad reducir un conjunto con mucha frecuencia ininteligible de datos a unos pocos números que resuman los hechos esenciales. En otras palabras, es importante obtener de un conjunto en formación que corresponde a una *muestra,* una cantidad que se denomina *estadístico*. Cuando uno de estos se utiliza para *estimar* el valor de una característica de la población pasa a denominarse un *estimador*. El valor real de la característica de la población se denomina *parámetro*. Además de la estimación de parámetros, el geneticista de poblaciones se ve ante un segundo problema que consiste en determinar la conformidad de un conjunto de observaciones con una hipótesis genética, es decir, poner a prueba hipótesis genéticas.

Entre los parámetros que con más frecuencia está interesado en estimar el geneticista de poblaciones se encuentran, de acuerdo con Schull (comunicación personal):

1) la estimación de frecuencias génicas;

2) la estimación de la proporción de individuos que llevan un rasgo a partir de matrimonios de un tipo especial, y

3) la estimación de las frecuencias de recombinación de genes ligados.

En lo que sigue se centrará la atención en la estimación de frecuencias génicas, por ser el parámetro esencial, recomendando a la vez al lector interesado en adquirir más información revisar el capítulo 13 del texto de Neel y Schull (1954).

Si se está interesado en estimar la frecuencia de un gen o un grupo de genes específicos, se debe disponer de un modelo que describa el comportamiento del gen o genes, de los genotipos y de los fenotipos en la población que interesa y de la cual se ha obtenido una muestra. El modelo comúnmente empleado parte del supuesto de que genotipos y fenotipos se distribuyen de acuerdo con el teorema de Hardy-Weinberg (véase Poblaciones Mendelianas y la Ley de Hardy-Weinberg).

PROPIEDADES DE UN ESTIMADOR

Se admite que un buen estimador debe poseer al menos las primeras tres de las siguientes características:

1) Consistencia. Según esta propiedad la probabilidad de un estimador debe converger hacia el parámetro a medida que el tamaño de la muestra aumenta.

2) Imparcialidad. El valor promedio de los estimadores derivados de un universo infinito de muestras deberá ser idéntico al parámetro. Es decir, el valor esperado de un estimador debe ser igual al parámetro.

3) Eficiencia. El estimador debe tener una varianza tan pequeña al menos como la de otro estimador consistente.

4) Suficiencia. Un estimador o una combinación de estimadores es suficiente si proporciona, en cada caso dado, toda la información que es posible obtener de una muestra de observaciones.

Por lo común existen varios estimadores consistentes e imparciales para una determinada situación; sin embargo sólo algunos serán eficientes y acaso ninguno sea suficiente. Hasta el momento hemos enumerado las propiedades que se desearía que tuviera un estimador, pero nos encontramos aún el problema de cómo obtenerlo.

ESTIMACIÓN DE FRECUENCIAS GÉNICAS DE *LOCI* DIALÉLICOS CODOMINANTES

Entre los varios métodos disponibles, el más útil es el llamado de *máxima verosimilitud*. Para ilustrarlo supóngase que hay presentes 2 formas alélicas, *A* y *B*, en una población de gametos, correspondientes a un *locus* genético. Supóngase, además, que estos 2 alelos están en una proporción de 1:3; sin embargo, no se sabe cuál de los 2 es más frecuente. La frecuencia del gen *A* (o del gen *B*) podría ser 0,25 ó 0,75. Procédase a estimar la frecuencia del gen *A* en la población (el parámetro) a partir de una muestra. Elíjanse 3 gametos al azar y supóngase que ninguno es portador del gen. La probabilidad de que en una muestra de 3 gametos ninguno sea portador del gen *A*, dado que la

frecuencia del gen A es 0,25, se puede calcular utilizando la expansión binomial (véase Factores Evolutivos Estocásticos) y es igual a 0,42188. Por otra parte, la probabilidad de que ningún gameto sea portador del gen A en una muestra de 3, suponiendo que la frecuencia del gen A sea 0,75, es igual a 0,01563, es decir, bastante menor que la primera. Comparando las dos probabilidades, se concluye que la frecuencia del gen A en la población debe ser igual a 0,25 y, por lo tanto, la frecuencia del gen B igual a 0,75. Los estimadores de frecuencias génicas obtenidas son estimadores de máxima verosimilitud. En general, el método consiste en elegir aquel estimador que maximiza $f(r;p)$, donde r es el número de sucesos favorables y p es el parámetro que se desea estimar. En el capítulo 3 se propuso estimar la frecuencia de alelos codominantes contándolos directamente en la muestra, es decir si A y B son 2 alelos codominantes,

$$p = (2n_{AA} + n_{AB})/2N \qquad [9.1]$$

$$q = (n_{AB} + 2n_{BB})/2N \qquad [9.2]$$

donde p y q son las frecuencias de los genes A y B, n_{AA} y n_{AB} son las frecuencias de los genotipos AA y AB, y N es el tamaño de la muestra. Es posible demostrar que éste es un estimador de máxima verosimilitud. La variancia de p será:

$$V(p) = pq/2N. \qquad [9.3]$$

ESTIMACIÓN DE FRECUENCIAS GÉNICAS DE *LOCI* DIALÉLICOS DOMINANTES

Hasta ahora hemos considerado sistemas dialélicos sin dominancia; sin embargo supóngase un lugar genético con 2 alelos A y a, donde A es dominante sobre a y los genotipos AA y Aa corresponden al mismo fenotipo. En una muestra de N individuos, n_{A-} corresponden al fenotipo $A-$ (pueden ser genotípicamente AA o Aa), y n_{aa} corresponden al fenotipo aa. Los estimadores de máxima verosimilitud (MV) de las frecuencias p de A y q de a serán:

$$p = 1 - q \text{ y } q = \sqrt{n_{aa}/N} \qquad [9.4]$$

La varianza del estimador será:

$$V(q) = (1 - q^2)/4N. \qquad [9.5]$$

ESTIMACIÓN DE FRECUENCIAS GÉNICAS DE *LOCI* CODOMINANTES LIGADOS AL SEXO

Otro caso es el de genes codominantes ligados al sexo. Supóngase que una muestra de N individuos está compuesta de N_H hombres y N_M mujeres. De las N_M mujeres, n_{AA} tienen el fenotipo AA, n_{AB} el fenotipo AB y n_{BB} el fenotipo BB. De los N_H hombres, n_{AY} tienen el fenotipo AY y n_{BY} el fenotipo BY. Los estimadores MV de las frecuencias de los genes A y B, p y q respectivamente, son:

$$p = (2n_{AA} + n_{AB} + n_{AY})/(2N_M + N_H) \qquad [9.6]$$

$$q = (n_{AB} + 2n_{BB} + n_{AY})/(2N_M + N_H) \qquad [9.7]$$

y

$$V(p) = pq/(2N_M + N_H). \qquad [9.8]$$

ESTIMACIÓN DE FRECUENCIAS GÉNICAS DE *LOCI* DOMINANTES LIGADOS AL SEXO

Ahora se considerará la situación de genes dominantes ligados al sexo. En una muestra de N individuos, N_M mujeres y N_H hombres, n_{A-} mujeres tienen el fenotipo $A-$ y n_{aa} tienen el fenotipo aa. Entre los hombres n_{AY} tienen el fenotipo AY y n_{aY} el fenotipo aY. El estimador MV de las frecuencias de A y a, respectivamente p y q, será:

$$p = 1 - q$$

y

$$q = (-n_{AY} + \sqrt{(n_{AY}^2 + 4(2n_{aa} + n_{aY})(2N_M + N_H))}/4N_M + 2N_H)) \qquad [9.9]$$

y

$$V(q)^{-1} = (4N_M/(1 - q^2)) + (N_H/q(1 - q)). \qquad [9.10]$$

ESTIMACIÓN DE FRECUENCIAS GÉNICAS DE *LOCI* MULTIALÉLICOS

Finalmente considérese el caso de un *locus* genético con 3 alelos entre los cuales hay relaciones de dominancia. Un buen ejemplo es el sistema de antígenos eritrocitarios ABO. Desígnense a los 3 alelos por I^A, I^B e I^0. I^A e I^B son dominantes sobre I^0 y codominantes entre ellos. Desígnense además las frecuencias relativas (proporciones) con que se observan los 4 fenotipos posibles por A, B, O y AB y las frecuencias de los 3 alelos por p, q y r. Estimadores ineficientes de p, q y r serían:

$$r' = \sqrt{O} \qquad [9.11]$$

$$p' = 1 - \sqrt{(B + O)} \qquad [9.12]$$

$$q' = 1 - \sqrt{(A + O)}. \qquad [9.13]$$

Se pueden obtener estimadores eficientes, equivalentes al estimador MV, haciendo la siguiente corrección:

$$D = 1 - p' - q' - r'.$$

Estimadores eficientes de p, q y r, que se representan por p^*, q^* y r^* respectivamente, se obtienen:

$$p^* = p'(1 + D/2) \qquad [9.14]$$

$$q^* = q'(1 + D/2) \qquad [9.15]$$

$$r^* = (r' + D/2)(1 + D/2). \qquad [9.16]$$

BIBLIOGRAFÍA

(1) KIMURA, M. y OHTA, T. Theoretical Aspects of Population Genetics, Princeton, Princeton, N. J., 219 págs. (1971).

(2) DOBZHANSKY, T. Genetics and the Origin of Species, Columbia Univ. Press, Nueva York, N. Y., 364 págs. (1951).

(3) LEWONTIN, R. The Genetics Basis of Evolutionary Change, Columbia Univ. Press, Nueva York, N. Y., 346 págs. (1974).

(4) SANTALÓ, L. A. Probabilidad e Inferencia Estadística, Monografía no. 11 de la Serie de Matemática, Departamento de Asuntos Científicos, Organización de los Estados Americanos, Washington, D. C., 133 págs. (1970).

(5) KARDINER, A. y PREBLE, E. They Studied Man, Mentor Books, Nueva York, N. Y., 255 págs. (1961).

(6) LEWONTIN, R. The Concept of Evolution. *En:* International Encyclopedia of Social Science, D. L. Sills (editor), MacMillan Free Press, Nueva York, N. Y., vol. 5, 202 págs. (1968).

(7) MALTHUS, T. A Summary View of the Principle of Population (1830). *En:* Three Essays on Population, Mentor Books, Nueva York, N. Y.

(8) MAYR, E. Animal Species and Evolution, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 797 págs. (1963).

(9) MENDEL, G. "Versuche über Pflanzenhybriden", *Verh. Naturforsch., Brünn,* **4** (1865), (Aber.), 3-47 (1866).

(10) FOCKE, W. O. Die Planzenmischlinge, ein Beitrag zur Biologie der Gerwächse, Gebr. Borntraeger, Berlín, 569 págs. (1881).

(11) FISHER, R. A. *Ann. Sci.*, **1**, 115 (1936).

(12) WRIGHT, S. Mendel's Ratios. *En:* The Origin of Genetics, Stern y Sherwood (editores), Freeman, San Francisco, Calif., 179 págs. (1966).

(13) CASTLE, W. E. *Proc. Amer. Acad. Arts Sci.*, **35**, 233 (1903).

(14) JENNINGS, H. S. *Genetics*, **1**, 53 (1916).

(15) JENNINGS, H. S. *Genetics*, **2**, 97 (1917).

(16) ROBBINS, R. B. *Genetics*, **2**, 489 (1971).

(17) ROBBINS, R. B. *Genetics*, **3**, 73 (1918).

(18) ROBBINS, R. B. *Genetics*, **3**, 390 (1918).

(19) DUNN, L. C. *Am. J. Hum. Genet.*, **14** (1), 1 (1962).

(20) MÜLLER, H. J. *Am. J. Hum. Genet.*, **2** (2), 111 (1950).

(21) DOBZHANSKY, T. *Cold. Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **20**, 1 (1955).

(22) KING, J. L. *Ann. Hum. Genet.*, **38**, 507 (1975).

(23) SHAW, C. R. *Science*, **149**, 936 (1965).

(24) LEWONTIN, R. C. y HUBBY, J. L. *Genetics*, **54**, 595 (1966).

(25) HARRIS, H. *Proc. Roy. Soc. London, Ser. B.*, **164**, 289 (1966).

(26) WEINBERG, W. *Z. Indukt. Abstamm. Vererbungsl.*, **1**, 377, 440; **2**, 276 (1909).

(27) HALDANE, J. B. S. *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, **23**, 363 (1926).

(28) CAVALLI-SFORZA, L. L. y BODMER, W. F. The Genetics of Human Populations, Freeman, San Francisco, Calif., 965 págs. (1971).

(29) BODMER, W. F. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **59** (3), 690 (1968).

(30) FISHER, R. A., FORD, E. B. y HUXLEY, J. *Nature*, **144**, 750 (1939).

(31) ALLISON, A. C. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **48**, 312 (1954).

(32) SVED, J. A., REED, T. E. y BODMER, W. F. *Genetics*, **55**, 469 (1967).

(33) KING, J. L. *Genetics*, **55**, 483 (1967).

(34) MILKMAN, R. D. *Genetics*, **55**, 493 (1967).

(35) IGLESIAS, R. y COVARRUBIAS, E. *Rev. Med. Chile*, **90**, 866 (1962).

(36) POST, R. H. *Eugen. Q.*, **9**, 131 (1962).

(37) POST, R. H. *Humangenetik*, **13**, 253 (1971).

(38) NEEL, J. V. y POST, R. H. *Eugen. Q.*, **10**, 33 (1963).

(39) CRUZ-COKE, R. Color Blindness: An Evolutionary Approach, Thomas, Springfield, Ill., 156 págs. (1970).

(40) CHILDS, B. y DER KALOUSTIAN, V. *New Engl. J. Med.*, **279**, (1968).

(41) WRIGHT, S. *Am. Nat.*, **56**, 330 (1922).

(42) MALÉCOT, G. Les Mathematiques de L'Heredite, Masson, París (1948).

(43) KUDO, A. *Am. J. Hum. Genet.*, **14**, 426 (1962).

(44) MORTON, N. E., CROW, J. F. y MÜLLER, H. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **42**, 855 (1956).

(45) FREIRE-MAIA, N. *Eugen. Q.*, **15**, 22 (1968).

(46) HOGBEN, L. Nature and Nurture, Allen and Unwin, Londres, 143 págs. (1933).

(47) HALDANE, J. B. S. *Erkenntnis*, **6**, 346 (1936).

(48) HALDANE, J. B. S. *Ann. Eugen.* (Londres), **13**, 197 (1940).

(49) LEWONTIN, R. *Am. J. Human Genet.*, **26**, 400 (1974).

(50) DOBZHANSKY, T. y SPASSKY, B. *Genetics*, **29**, 270 (1944).

(51) CLAUSEN, J., BECK, D. D. y HEISEY, W. M. *Carnegie Inst. Washington Publ.*, **520**, 1 (1940).

(52) NEIL, J. V. y SCHULL, W. Human Heredity, Chicago Univ. Press, Chicago, Ill., 361 págs. (1954).

(53) FALCONER, D. S. Introduction to Quantitative Genetics, Oliver and Boyd, Edinburgh, 365 págs. (1960).

(54) FISHER, R. A. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh*, **52**, 399 (1918).

(55) SCHULL, W. J., HARBURG, E., ERFURT, J. C., SCHORK, M. A. y RICE, R. *J. Chronic Dis.*, **23**, 83 (1970).

(56) FISHER, R. A. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, **42**, 321 (1922).

(57) WRIGHT, S. *Genetics*, **16**, 97 (1931).

(58) KIMURA, M. *Evolution*, **9**, 419 (1955).

(59) KIMURA, M. *Genetics*, **47**, 713 (1962).

(60) EWENS, W. J. Population Genetics, Methuen, Londres, 147 págs. (1969).

(61) WRIGHT, S. *Genetics*, **28**, 114 (1943).

(62) WRIGHT, S. *Genetics*, **31**, 39 (1946).

(63) WRIGHT, S. *Ann. Eugen.* (Londres), **15**, 322 (1951).

(64) MALÉCOT, G. *Compt. Rend. Acad. Sci. Fr.*, **221**, 340 (1945).

(65) MALÉCOT, G. *Ann. Univ. Lyon, Sci. Sect. A*, **13**, 37 (1950).

(66) MALÉCOT, G. *Proc. Fifth Berkeley Symp. Math. Statist. Prob.* **4**, 317 (1967).

(67) KIMURA, M. y WEISS, G. H. *Genetics*, **49**, 561 (1964).

(68) BODMER, W. F. y CAVALLI-SFORZA, L. L. *Genetics*, **59**, 565 (1968).

(69) NEI, M. e IMAIZUMI, Y. *Heredity*, **21**, 183 (1966).

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL RECOMENDADA

Se recomienda a los lectores que, quizás motivados por esta breve monografía, deseen profundizar en el tema de la genética de poblaciones humanas consultar los siguientes textos:

NEEL, J. V. y SCHULL, W. J. Human Heredity, Univ. of Chicago Press, Chicago, Ill., 361 págs. (1954).

LI, C. C. Population Genetics, Univ. of Chicago Press, Chicago, Ill., 366 págs. (1955).

CAVALLI-SFORZA, L. L. y BODMER, W. F. The Genetics of Human Populations, Freeman, San Francisco, Calif., 965 págs. (1971).

ALLENDE, J. E. Biosíntesis de Proteínas y el Código Genético, Monografía no. 10 de la Serie de Biología, Departamento de Asuntos Científicos, Organización de los Estados Americanos, Washington, D. C., 132 págs. (1972).

REISSIG, J. L. La Genética y la Revolución en las Ciencias Biológicas. Monografía no. 1 de la Serie de Biología, Departamento de Asuntos Científicos, Organización de los Estados Americanos, Washington, D. C., 54 págs. (1975).

STERN, C. Principle of Human Genetics, Freeman, San Francisco, Calif., 891 págs. (1973).

ROTHHAMMER, F. y CRUZ-COKE, R. Curso Básico de Genética Humana, Ediciones de la Universidad de Chile, Santiago, Chile (1977).

El siguiente libro da información sobre trabajos realizados en poblaciones humanas latinoamericanas:

Salzano, F. M. (Editor). The Ongoing Evolution of Latin American Populations, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 717 págs. (1971).

En las revistas científicas que se enumeran a continuación aparecen artículos relacionados con la genética de poblaciones humanas.

American Journal of Human Genetics
Annals of Human Biology
Annals of Human Genetics
American Journal of Physical Anthropology
Humangenetik
Human Biology
Human Heredity
Social Biology

AGRADECIMIENTOS

Numerosos colegas e instituciones colaboraron en la preparación de la presente monografía. Danko Brncic, Raúl Fernández y Carlos Valenzuela leyeron y criticaron la versión completa del manuscrito original. Alvaro Rodríguez revisó varios capítulos. Parte importante de los conceptos expresados se originaron en conversaciones sostenidas con colegas de la Universidad de Chile, de la Universidad de Michigan, de la Universidad de Texas y de la Universidad Austral de Chile. A todos debo expresar mi gratitud. Además, deseo agradecer a Ximena Aguilar y a Mary López la labor de dactilografía y a M. Angel Hinojosa la preparación de las ilustraciones.

COLECCIÓN DE MONOGRAFÍAS CIENTÍFICAS

Publicadas

Serie de matemática

N° 1. La Revolución en las Matemáticas Escolares, por el Consejo Nacional de Maestros de Matemáticas de los Estados Unidos de América.
N° 2. Espacios Vectoriales y Geometría Analítica, por Luis A. Santaló.
N° 3. Estructuras Algebraicas I, por Enzo R. Gentile.
N° 4. Historia de las Ideas Modernas en la Matemática, por José Babini.
N° 5. Álgebra Lineal, por Orlando E. Villamayor.
N° 6. Álgebra Linear e Geometria Euclidiana, por Alexandre Augusto Martins Rodrigues.
N° 7. El Concepto de Número, por César A. Trejo.
N° 8. Funciones de Variable Compleja, por José I. Nieto.
N° 9. Introducción a la Topología General, por Juan Horváth.
N° 10. Funções Reais, por Djairo G. de Figueiredo.
N° 11. Probabilidad e Inferencia Estadística, por Luis A. Santaló.
N° 12. Estructuras Algebraicas II (Álgebra Lineal), por Enzo R. Gentile.
N° 13. La Revolución en las Matemáticas Escolares (Segunda Fase), por Howard F. Fehr, John Camp y Howard Kellogg.
N° 14. Estructuras Algebraicas III (Grupos Finitos), por Horacio H. O'Brien.
N° 15. Introducción a la Teoría de Grafos, por Fausto A. Toranzos.
N° 16. Estructuras Algebraicas IV (Álgebra Multilineal), por Artibano Micali y Orlando E. Villamayor.
N° 17. Introdução a Análise Funcional: Espaços de Banach e Cáculo Diferencial, por Leopoldo Nachbin.

Serie de física

N° 1. Concepto Moderno del Núcleo, por D. Allan Bromley.
N° 2. Panorama de la Astronomía Moderna, por Félix Cernuschi y Sayd Codina.
N° 3. La Estructura Electrónica de los Sólidos, por Leopoldo M. Falicov.
N° 4. Física de Partículas, por Igor Saavedra.
N° 5. Experimento, Razonamiento y Creación en Física, por Félix Cernuschi.
N° 6. Semiconductores, por George Bemski.
N° 7. Aceleradores de Partículas, por Fernando Alba Andrade.
N° 8. Física Cuántica, por Onofre Rojo y Harold V. McIntosh.
N° 9. La Radiación Cósmica, por Gastón R. Mejía y Carlos Aguirre.
N° 10. Astrofísica, por Carlos Jaschek y Mercedes C. de Jaschek.
N° 11. Ondas, por Oscar J. Bressan y Enrique Gaviola.
N° 12. El Láser, por Mario Garavaglia.

Serie de química

N° 1. Cinética Química Elemental, por Harold Behrens Le Bas.
N° 2. Bioenergética, por Isaias Raw y Walter Colli.
N° 3. Macromoléculas, por Alejandro Paladini y Moisés Burachik.
N° 4. Mecanismo de las Reacciones Orgánicas, por Jorge A. Brieux.
N° 5. Elementos Encadenados, por Jacobo Gómez-Lara.
N° 6. Enseñanza de la Química Experimental, por Francisco Giral.
N° 7. Fotoquímica de Gases, por Ralf-Dieter Penzhorn.
N° 8. Introducción a la Geoquímica, por Félix González-Bonorino.
N° 9. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno, por Pedro Joseph-Nathan.
N° 10. Cromatografía Líquida de Alta Presión, por Harold M. McNair y Benjamín Esquivel H.
N° 11. Actividad Óptica, Dispersión Rotatoria Óptica y Dicroísmo Circular en Química Orgánica, por Pierre Crabbé.
N° 12. Espectroscopia Infrarroja, por Jesús Morcillo Rubio.
N° 13. Polarografía, por Alejandro J. Arvía y Jorge A. Bolzan.
N° 14. Paramagnetismo Electrónico, por Juan A. McMillan.
N° 15. Introducción a la Estereoquímica, por Juan A. Garbarino.
N° 16. Cromatografía en Papel y en Capa Delgada, por Xorge A. Domínguez.
N° 17. Introducción a la Espectrometría de Masa de Sustancias Orgánicas, por Otto R. Gottlieb y Raimundo Braz Filho.

Serie de biología

N° 1. La Genética y la Revolución en las Ciencias Biológicas, por José Luis Reissig.
N° 2. Bases Ecológicas de la Explotación Agropecuaria en la América Latina, por Guillermo Mann F.
N° 3. La Taxonomía y la Revolución en las Ciencias Biológicas, por Elías R. de la Sota.
N° 4. Principos Básicos para la Enseñanza de la Biología, por Oswaldo Frota-Pessoa.
N° 5. A Vida da Célula, por Renato Basile.
N° 6. Microorganismos, por J.M. Gutiérrez-Vázquez.
N° 7. Principios Generales de Microbiología, por Norberto J. Palleroni.
N° 8. Los Virus, por Enriqueta Pizarro-Suárez y Gamba.
N° 9. Introducción a la Ecología del Bentos Marino, por Manuel Vegas Vélez.
N° 10. Biosíntesis de Proteínas y el Código Genético, por Jorge E. Allende.
N° 11. Fundamentos de Inmunología e Inmunoquímica, por Félix Córdoba Alva y Sergio Estrada-Parra.
N° 12. Bacteriófagos, por Romilio Espejo T.
N° 13. Biogeografía de América Latina, por Angel L. Cabrera y Abraham Willink.
N° 14. Relación Huésped-Parásito. Mecanismo de Patogenicidad de los Microorganismos, por Manuel Rodríguez Leiva.
N° 15. Genética de Poblaciones Humanas, por Francisco Rothhammer.

En preparación

Serie de matemática

Estructuras Algebraicas V (Teoría de Cuerpos), por Darío J. Picco.
Estructuras Algebraicas VI (Estructuras de Álgebras), por Artibano Micali.
Biomatemática, por Alejandro Engel.
Introducción al Análisis, por Manuel Balanzat.
Introducción a la Integral de Lebesgue en la Recta, por Juan Antonio Gatica.
Introducción a los Espacios de Hilbert, por José I. Nieto.
Introducción a la Computación, por Jaime Michelow.
Programación Lineal, por Fernando I. Garagorry.

Serie de física

Oceanografía Física, por Luis E. Herrera
Teoría de Fluidos en Equilibrio, por Antonio E. Rodríguez y Roberto E. Caligaris.
Aplicação da Teoria de Grupos na Espectroscopia Raman e do Infra-Vermelho, por Jorge Humberto Nicola y Anildo Bristoti.
Teoría Estadística de la Materia, por Antonio E. Rodríguez y Roberto E. Caligaris.
Geofísica, por Alvaro F. Espinosa.

Serie de química

Fotometría de Llama por Emisión, por Juan Ramírez Muñoz.
Fotometría de Llama por Absorción Atómica, por Juan Ramírez Muñoz.
Fluorescencia Atómica, por Juan Ramírez Muñoz.
Termodinámica Química, por Jaime Cases.
Cromatografía de Gases, por Harold M. McNair.
Síntesis Orgánica, por Eduardo Sánchez.
Catálisis Homogénea, por Eduardo Humeres A.
Catálisis Heterogénea, por Sergio Droguett.
Fuerzas Intermoleculares, por Mateo Díaz Peña.
Introducción a la Electroquímica, por Dionisio Posadas.
Corrosión, por José Rodolfo Galvele.
Coloides, por Javier Garfias.
Química de Suelos, por Elemer u. Bornemisza.
Introducción a la Metalurgia Física, por Joaquín Hernáez Marín.

Serie de biología

Procesos Microbianos Aerobios de Importancia Industrial, por Carlos Casas-Campillo.
Introducción a la Ecofisiología Vegetal, por Ernesto Medina.
Etología: El Estudio del Comportamiento Animal, por Raúl Vaz-Ferreira.
Citogenética Básica y Biología de los Cromosomas, por H. Cardoso.
Citogenética Ultraestructural y la Biología Molecular de los Cromosomas, por R. Wettstein y J. Roberto Sotelo.

Análisis de Sistemas en Ecología, por Gilberto C. Gallopín.
Ecología de Poblaciones Animales, por Jorge E. Rabinovich.
Sistemas Ecológicos y el Hombre, por Ariel E. Lugo y Greg Morris.
Biología Celular de la Transformación Maligna, por Manuel Rieber.
Comportamiento y Aprendizaje, por Héctor Maldonado y Josué A. Nuñez.
Principios Básicos de la Contracción Muscular, por Carlos Caputo.
Transporte a Través de la Membrana Celular, por Patricio J. Garrahan y Alcides Rega.
Duplicación Cromosómica y Heterocromatina a Nivel Molecular y Citológico, por Nestor O. Bianchi.
Germinación, por Luiz Gouvêa Labouriau.

Nota: Las personas interesadas en adquirir estas obras deben dirigirse a la Unidad de Ventas y Promoción, Organización de los Estados Americanos, Washington, D. C., 20006 o a las Oficinas de la Secretaría General de la OEA en el país respectivo.